

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER NEPHROGENE ANÄMIEN

VON

ALBRECHT SCHÄFER

=

1965

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER NEPHROGENE ANÄMIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ALBRECHT SCHÄFER
aus Enkenbach

1964

Dekan: Professor Dr. G.W. Korting
Referent: Professor Dr. L. Friederici
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg

Tag der mündlichen
Prüfung: 25.6.1965

Gliederung.

Einleitung	1	
I. Fremde Untersuchungen	2	- 18
Die Pathogenese der nephrogenen Anämien	6	- 16
1. Eisenmangelanämie	6	- 9
2. Anämie durch vermehrten Blutuntergang	9	- 12
3. Anämie durch verminderte Blutbildung	13	- 16
Das Erythropoetin	17	- 18
II. Eigene Untersuchungen	19	- 76
1. Krankengut und Methodik	19	- 20
2. Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin	21	- 28
3. Beziehungen zwischen Bicarbonat und Hämoglobin	29	- 33
4. Die partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat	34	- 37
5. Beziehungen zwischen Harnsäure und Hämoglobin und deren partiellen Kor- relationen zum Reststickstoff ohne Harnsäure.	38	- 40
6. Beziehungen zwischen Xanthoproteinen und Hämoglobin und deren partiellen Korrelationen zum Reststickstoff	41	- 43
7. Beziehungen zwischen Phenolrotausscheidung und Hämoglobin, sowie deren partiellen Kor- relationen zum Reststickstoff	44	- 47
8. Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Clearancewerten	47	- 51
9a. Zusammenhänge zwischen Erythroblasten, Hämoglobin, Reststickstoff, Bicarbonat, Eisen und Reticulozyten	52	- 57
9b. Die partiellen Korrelationen zwischen Erythroblasten, Hämoglobin, Reststick- stoff und Bicarbonat	58	- 62
9c. Partielle Korrelationen zwischen Ery- throblasten, Hämoglobin, Reststick- stoff und Eisen	63	- 66

10. Zusammenhänge zwischen Reticulozyten und Hämoglobin, sowie zwischen Re- ticulozyten und Reststickstoff	67	- 68
11. Der Farbeindex	69	
12a. Zusammenhänge zwischen Eisen und Rest- stickstoff, sowie zwischen Eisen und Hämoglobin	70	- 71
12b. Partielle Korrelationen zwischen Eisen, Reststickstoff und Hämoglobin	71	- 73
13. Eisenmangelanämien	74	- 77
III. Diskussion	77	- 87
Literaturverzeichnis	91	- 94
Zusammenfassung	88	- 90

Schon das Aussehen eines Nierenkranken, das meist durch mehr oder weniger starke Blässe gekennzeichnet ist, läßt das Vorhandensein einer Anämie vermuten. Wenn auch die Blässe oft auf einer ungenügenden Hautdurchblutung infolge Vasokonstriktion beruht, so ist doch in der Tat bei allen Nierenerkrankungen, besonders in deren Endstadium, der Urämie, regelmäßig und ohne Ausnahme eine hartnäckige und stark ausgeprägte Anämie zu finden. Die Hartnäckigkeit und damit gleichzeitig die Schwierigkeit einer Klärung der Pathogenese dieser nephrogenen Anämien, kommt schon dadurch zum Ausdruck, daß sie, außer in geringem Maße durch Bluttransfusionen, durch keine therapeutischen Maßnahmen, wie Verabreichung von Eisen, Cobalt, Kupfer Vitamin B₁₂, Folsäure u.s.w. zu beeinflussen sind. So konnte Conrad Gasser (44) 1961 feststellen, daß die Pathogenese von Anämien bei Nierenkrankheiten noch immer unklar sei und man über Spekulationen nicht hinausgekommen sei.

Die Anämie der Nierenkranken fand bei zahlreichen Forschern starkes Interesse. Jeder hatte seine eigene Ansicht über Pathogenese und Ursache, sowie über die Art dieser Anämie. So wurde als Ursache schon jeder Retentionswert im Serum von Patienten mit Urämie einschließlich der Hydrämie angeschuldigt. Über die Pathogenese bestehen verschiedene Meinungen im Hinblick darauf, ob die Anämie aplastischer oder hämolytischer Genese sei. Was die Art der Anämie betrifft, so schwanken in der Literatur die Angaben zwischen hypochrom, normochrom und hyperchrom. Außerdem besteht keine Einigkeit darüber, ob zwischen den Glomerulonephritiden und den Pyelonephritiden ein Unterschied in der Anämisierung zu finden sei.

Ziel und Zweck dieser Arbeit soll sein, Auskunft darüber zu erhalten, welche Zusammenhänge sich bei dem Krankengut der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz zwischen Niereninsuffizienz und Anämie anhand von statistischen Aufstellungen eruieren lassen, sowie Aufschluß über Pathogenese und Art dieser nephrogenen Anämien zu bekommen

I. Fremde Untersuchungen.

In der ersten Beschreibung von Nierenkrankheiten, die von dem englischen Arzt Bright (18) aus dem Jahre 1836 stammt, wird die Anämie als eine Begleiterscheinung der Urämie erwähnt. Bright schreibt aber nichts über die möglichen Ursachen oder die Pathogenese dieser Anämie.

Mit dieser Frage beschäftigen sich erst viel später, im Jahre 1907, die französischen Forscher Widal, Abrami und Brulé (104) und erkannten die Anämie der Nierenkranken als Anämie eigenen Gepräges., nachdem schon vorher andere französische Autoren (Labbe, Lortat und Salomon) (66 und 67) die bei zwei Kranken mit chronischer Nephritis beobachtete Anämie als perniciöse Anämie aufgefaßt hatten. Sicher bestanden auch in diesen Beiden Fällen echte Nephrogene Anämien, denn die Autoren waren erstaunt "über die geringen Verformungen der roten Blutkörperchen, über ihre ganz regelrechten Maße, über das Fehlen von basophil granulierten roten Blutkörperchen, über die Spärlichkeit kernhaltiger roter Blutkörperchen und die Abwesenheit von Megaloblasten. "

Widal und seinen Mitarbeitern (104) fiel auf, daß bei ihrer beobachteten " Anämie bei einem Fall von Bright'scher Azotämie " das periphere Blutbild Züge aplastischer Genese aufwies, daß aber das Knochenmark bei der Autopsie sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch " rot und in voller Funktion " war. Auch von diesen Autoren wird betont, daß diese Anämie die Charakteristika zeige, die gewissen Formen von perniziösen Anämien eigen seien. Sie sind aber mehr geneigt, die Anämie als Folge der Azotämie anzusehen.

Noch bevor von anderen Autoren die Kausalfaktoren für die nephrogenen Anämien in den retinierten harnpflichtigen Substanzen gesucht wurden, glaubte man, daß jede Anämie bei Nierenkranken eine unechte sei, d. h. durch eine Hydrämie vorgetäuscht werde. Diese Ansicht wurde besonders von Grawitz(47), Matthes(74) und Strauß (97) vertreten. Die Hydrämie täuscht bei der einfachen Hämoglobinbestimmung in der bestimmten Volumeneinheit eine Anämie vor, da dann die Plasma-Erythrozytenrelation zugunsten des Plasmas verschoben wird.

Erst durch die Bestimmung der Gesamtblutmenge, die 1915 erstmals von Keith, Rowntree und Geraghty (63) mit Hilfe eines kolloidalen Farbstoffs, des Vitalrots, durchgeführt wurde, konnte widerlegt werden, daß die Anämien der Nierenkranken lediglich hydrämische Pseudoanämien seien. Nonnenbruch (81) nahm 1921 an, daß es sich bei den Anämien der chronischen Nephritiden nur zum Teil um eine relative Anämie durch Hydrämie handle. Bock und Thedering (16) sowie Bock, Nieth und Solth (15) stellten 1952 und 1962 auf Grund von Gesamtblutmengenuntersuchungen fest, daß neben der Oligocythämie bei Urämie auch eine geringe Vermehrung der Plasamenge, nämlich im Mittel um 16%, vorliege. Ähnliche Werte wurden von Brown und Rowntree (19), Harris und Gibson (50), sowie von Steinbeck (96) gefunden. Es kann daher angenommen werden, daß bei den Anämien im Stadium der Niereninsuffizienz ein Anteil im Sinne einer Hydrämie besteht, daß aber eine echte, absolute Anämie durch Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl ausschlaggebend ist.

Entsprechend der Störung der Hauptaufgabe der Nieren, der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen, wurde von vielen Autoren die Retention dieser Substanzen im Blut als kausaler Faktor für die Entstehung der renalen Anämien angesehen. Nachdem schon von Widai und Mitarbeitern die Azotämie generell als Anämisierungsursache verdächtigt wurde, beschrieben später eine Reihe von anderen Autoren Beziehungen zwischen der Stickstoffretention und der Anämie, so Aubertin und Yacoel (6), Berg (11), Callen, Limarzi und Lueth (22,23), Scarlett (93) sowie in neuerer Zeit Oppenheim, Moratti und Angarano (84), Vogel (101), Pardelli und Bonechi (85), sowie Bock, Nieth und Solth (15). Reimer und Statmann (90) fanden keine feste Beziehungen zwischen der Höhe des Reststickstoffspiegels und dem Grad der Anämie. Sie beobachteten schon Anämien bei Patienten mit noch normalen Reststickstoffwerten. In diesen Fällen war jedoch der Serumkreatininwert erhöht. Bei Reststickstoffwerten über 70 mg% lag immer eine Anämie vor.

Als entscheidendes Moment gegen die Reststickstoffsteigerung als Kausalfaktor bei der Entstehung der renalen Anämie, wurde angeführt, daß andere Krankheiten, z.B. Herzkrankheiten, fieberhafte Erkrankungen, mit zum Teil erheblichen Reststickstoffsteigerungen einhergehen, ohne daß es bei ihnen zu einer Anämie kommt. (Becher: 7,8,9,10,)

Diese Tatsache veranlaßte eine Reihe von Forschern den Reststickstoff, der ein ^{ein} Sammelbegriff darstellt, als Ursache für die Entstehung der Anämie abzulehnen. Die einen unter ihnen suchten die Kausalfaktoren in einzelnen Fraktionen des Reststickstoffs, die anderen in Substanzen, die nicht mit dem Reststickstoff erfaßt werden, den Darmfäulnisprodukten, die besonders ausgeprägt bei der Urämie im Serum ansteigen.

Brown und Roth (20) fanden Beziehungen zwischen dem Kreatinin - gehalt des Blutes und der Anämie bei Nierenkranken : Kreatininanstieg im Blute ging mit Hämoglobinabfall einher. Fishberg (32) hingegen erwähnt, daß auch Anämien bei Nierenerkrankungen vorkommen, wenn der Blutkreatiningehalt normal ist. 1952 konnten Bock und Thedering (16) am Untersuchungsgut von 206 Nierenkranken zeigen, daß in der Regel dann eine Anämie auftritt, wenn der Blutspiegel der Retentionsprodukte langfristig für Kreatinin 2 mg%, für Harnstoff 70 mg%, und für Xanthoproteine 27,5 Einheiten überschreitet. In letzter Zeit haben Bock, Nieth und Solth neuerdings Hämoglobin und Erythrozyten einerseits und die Retentionswerte Kreatinin, Harnstoff, Reststickstoff und Residualstickstoff andererseits korreliert. Dabei waren wiederum die Beziehungen zwischen Kreatinin und Hämoglobin am engsten ausgeprägt. Es wird jedoch betont, der Schluß, daß der Stoff mit der engsten Korrelation, Kreatinin, auch der maßgebliche Anämisierungsfaktor sei, erscheine nicht statthaft. Kreatinin sei vielmehr der verlässlichste Gradmesser zur Charakterisierung der Nierenläsion. Misske und Otto (76) fanden keine enge Korrelation zwischen Harnsäurespiegel und Anämie, dagegen eindeutige Beziehungen zwischen Harnstoffretention und dem Grad der Anämie, im Gegensatz zu Faastrup und Soeborg (31) .

Die Ansicht, daß der Kausalfaktor für die nephrogenen Anämien in den Darmfäulnisprodukten zu suchen sei, wird besonders von Becher (30,31,32) vertreten. Becher unterscheidet mäßige Anämien im 2. Stadium der Nephritis nach der Einteilung von Volhard und stärkere Anämien im 3. Stadium. Die mäßigen Anämien, die mit einem Hämoglobin - gehalt bis 70% einhergehen, führt er zurück auf Hämaturie, Hydrämie und vor allem auf eine Schädigung der blutbildenden Organe, bedingt durch die schlechtere Blutdurchströmung im Sinne der arteriellen Is-

schämie Volhards, außerdem bei Herdnephritis und Nephrosen auf die Grundkrankheit. Über die "echten" Anämien, die im 3. Stadium der Nephritis auftreten, schreibt er : "Stärkere Anämien mit einem Hämoglobingehalt um 50% finden sich immer beim Bestehen einer wahren Niereninsuffizienz mit Isosthenurie, blassem Harn und Retention von Darmfäulnisprodukten in Blut und Geweben. Diese stärkere Anämie tritt mit der Retention von Darmfäulnisprodukten auf und geht ihr parallel. Es ist wahrscheinlich, daß die Darmfäulnisprodukte selbst diese Anämie erzeugen."

Diese Darmfäulnisprodukte sind aromatische Substanzen, Indol, Kresol, Phenol, Dioxiphenole und aromatische Oxysäuren, die mit der Xanthoproteinreaktion nach Becher annähernd quantitativ erfaßt werden. Sie sollen im Organismus durch Oxydation retinierter Darmgifte, besonders von Aminen, entstehen. Becher begründet seine Ansicht damit, daß Anämien bei chronischen Phenolvergiftungen sowie bei dem Phenol verwandten aromatischen Körpern in der Hämatologie durchaus geläufig seien. Die gleiche Meinung wie von Becher wurde auch von Tarejew(98), Volhard(102,103), Bock und Weyand (17), sowie von Nylander (83) vertreten, wieweil letztere mit Volhard die Indicanämie als maßgeblich hervorhoben. In der Franz Volhard-Vorlesung, die Bock (13) aus Anlaß des 90. Geburtstages dieses großen Arztes am 4. Mai 1962 in der Universität Frankfurt hielt, machte er Zweifel geltend, ob wirklich die Phenolkörper als Ursache der nephrogenen Anämien in Frage kommen. Vor allen Dingen wird von ihm dagegen die Tatsache angeführt, daß bei Lebercirrhosen ganz erhebliche Phenolkörperblutspiegel vorkommen, ohne entsprechende Anämisierung.

Die Niereninsuffizienz wirkt sich, außer auf die schon genannte Hauptaufgabe der Niere, auch auf zwei andere wichtige Aufgaben aus, nämlich auf die Aufrechterhaltung der richtigen Zusammensetzung der Körpersäfte, besonders deren Mineralkonzentrationen und eng damit einhergehend auf die Aufrechterhaltung des richtigen pH-Wertes des Blutes. Von einigen Autoren wurde in der Störung dieser Funktionen die Hauptursache für die Entstehung der nephrogenen Anämien vermutet.

Besonders von französischen Autoren, Loeper und Perreau (71), Blum (12a), Trocmé (100), Ambard (2), wird bei der Untersuchung der Kausalfrage der nephrogenen Anämien die Acidose stark in den Vordergrund gestellt.

Als Beweis werden von Loeper und Perreau Versuche von Binet (12) und Antognetti (4) angeführt. Diese hatten nach Injektion von Salzsäure und Phosphorsäure beim Kaninchen und Hund einen starken Abfall der roten Blutkörperchen beobachten können.

Auch von Frey und Suter (36) wird im Handbuch für Innere Medizin die Auffassung vertreten, daß die Acidose als Ursache der Anämie bei Urämie in Frage komme.

Loeper und Perreau einerseits, sowie Frey und Suter andererseits, legen ihren Auffassungen vom kausalen Einfluß der Acidose auf die nephrogenen Anämien verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde. Diese werden bei der Besprechung der Pathogenese nephrogener Anämien dargelegt werden.

Die Pathogenese der nephrogenen Anämien.

Im Schrifttum erstreckt sich die Diskussion über den Entstehungsmodus der nephrogenen Anämien auf alle drei Gruppen, in die man eine Anämie gewöhnlich einordnen kann :

1. Eisenmangelanämien.
2. Anämien durch vermehrten Blutuntergang.
3. Anämien durch verminderte Blutbildung.

Ad 1. Eisenmangelanämie.

Die häufigste Ursache für eine Eisenmangelanämie sind Blutverluste. Es bildet sich ein Eisenmangel heraus, wenn durch eine akute Blutung die Eisenreserven erschöpft sind. Noch viel mehr gilt das für chronische Blutungen. So hat Lüdin (73) berechnet, daß schon ein täglicher Verlust von 6 bis 8 ml Blut, entsprechend 3 bis 4 mg Eisen, genügt, um einen Mangelzustand hervorzurufen. Ein Kardinalsymptom bei der chronischen Nephritis sind Mikrohämaturien, welche aber bei zunehmender Niereninsuffizienz oft noch zurücktreten. Der Blutverlust bei diesen Mikrohämaturien ist sehr gering und beträgt nach Berechnungen von Brown und Roth (20) nur 0,5 bis 1,5 ml pro Tag. Nach Brown und Roth, Griva und Asinelli (48) spielen die dauernden geringen Blutverluste keine Rolle bei der Entstehung der nephrogenen Anämien. Nach Litzner (70), Heilmeyer (53,55,56,), Lachnit (68) und Fleischhacker (35) je-

doch können auch chronische Blutverluste durch die Nieren (besonders bei hämorrhagischen Entzündungen), wenn sie lange genug bestehen und die Eisenreserven erschöpft sind, zu einer Eisenmangelanämie führen.

Eisenmangelanämien sind hypochrome Anämien, mit einem Farbeindex unter 0,9. Die Mitteilungen über den Farbeindex bei nephrogenen Anämien sind verschieden. Die meisten Autoren fanden jedoch in der Regel eine normochrome Anämie, seltener eine hypochrome (Loeper und Perreau, Bock und Weyand, Vogel, Reimer und Statmann, Kaye u. a.). Andereggen (3) fand das Blutbild in 10 Fällen hypochrom, 22mal hyperchrom und 19mal normochrom. Widal, Abrami und Brulé, Becher (30,31,32) sowie Oppenheim, Moratti und Angarano (84), sahen häufiger eine hypochrome Anämie.

Außer dem Farbeindex ist nach Heilmeyer (55) bei den Eisenmangelanämien das Zellvolumen fast immer vermindert, häufig, wenn auch nicht regelmäßig, der mittlere Erythrozytendurchmesser kleiner als normal (mikrozytäre Anämie). Fast regelmäßig findet sich auch eine Verminderung der Zelldicke, ausgedrückt durch Verkleinerung des sphärischen Index. Bei diesen, auch als Planozyten bezeichneten Erythrozyten, ist die osmotische Resistenz meistens erhöht (0,2% NaCl). Bock und Weyand fanden bei fünf Fällen von maligner Nephroangiosklerose mit einem mittleren Hämoglobingehalt von 78% und einem Farbeindex von 0,87 "blasse, dünne, volumenarme, im planen Flächendurchmesser normale Erythrozyten", bei denen die osmotische Minimumresistenz geringer als in der Norm war, die Maximumresistenz unverändert. In drei Fällen von chronischer Glomerulonephritis ließ die Zellgestalt keine verwertbaren Veränderungen erkennen und die osmotische Resistenz erwies sich als normal.

Bock und Thedering (16) fanden bei normalem Farbeindex die Erythrozytendurchmesser normal, Makroplanien wechselnd, bei chronischer Nephritis häufiger als bei maligner Sklerose. Das Einzelvolumen schwankte zwischen 57 und 113 μ^3 und lag mit einem Mittelwert von 75 μ^3 innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Der sphärische Index wies eine geringe Abnahme auf (von normal 0,24 auf 0,227). Ein Parallelgehen von Erythrozytendicke und Serumeisen, wie es für die Eisenmangelanämie charakteristisch ist, wurde nicht gesehen.

Der wichtigste Hinweis für das Vorliegen einer Eisenmangelanämie ergibt sich jedoch aus der Bestimmung des Serumeisens, welches bei

diesen Anämien stark erniedrigte Werte von 10 bis 60 gamma%, statt normal 80 bis 120 gamma%, aufweist. Die von den verschiedenen Autoren erhobenen Serumeisenwerte deuten nicht alle auf das Vorliegen einer Eisenmangelanämie. Büchmann und Stodtmeister (21), sowie Vogel (101) fanden in der Mehrzahl der Fälle erhöhte Serumeisenwerte. Sie schloßen daraus auf das Vorliegen einer aplastischen Anämie, daß also das urämisch vergiftete Knochenmark nicht in der Lage sei, das reichlich angebotene Eisen zu verwerten. Bei Bock und Thedering lagen die Serumeisenwerte in der Regel im Bereiche der physiologischen Schwankungsbreite und betrugen bei 32 Fällen im Mittel 122 gamma%. Nur vereinzelt konnten sie ein niedrig normales oder leicht erniedrigtes Serumeisen bestimmen. In Verbindung mit hypoplastischen Knochenmarksbefunden sehen sie, wie Büchmann und Stodtmeister, mehrmals stark erhöhte Werte von 169 bis 240 gamma%. Bock, Nieth und Solth (15) fanden für 101 Glomerulonephritiden einen Durchschnittswert von 93,14 gamma%, für 27 Pyelonephritiden 71,95 gamma%. Nach Kaye tendiert das Serumeisen mit der Zunahme der renalen Insuffizienz zu fallen.

Heilmeyer reiht auch die Infektanämie in die Gruppe der Eisenmangelanämien ein. Heilmeyer (53), später in Anlehnung an ihn Litzner (70), teilen die Anämien bei Nierenkrankheiten in drei verschiedene Stadien ein:

1. Chronische Blutungsanämie.
2. Hypochrome Infektanämie.
3. Toxisch hämolytische Anämie.

Daß Heilmeyer und Litzner dem chronischen Blutverlust große Bedeutung beimessen, ist schon erwähnt worden.

Heilmeyer und Plötner (52) entdeckten, daß, sobald der Organismus von einem akuten Infekt getroffen wird, das Eisen aus dem Blut in das RES abströmt und so das Plasmaeisen auf niederste Werte absinkt. Auch neuere Untersuchungen von Heilmeyer, Keiderling und Wöhler (54) haben diese Befunde bestätigt. Dadurch wird dem Knochenmark das Baumaterial für das Hämoglobin entzogen. Besonders auf Grund von Eisenresorptionskurven, sowie aus hämatologisch - morphologischen Befunden und der Ablagerung von Eisen im RES, die bei Nierenerkrankungen eine bekannte Erscheinung ist, schloßen Heilmeyer und Plötner, daß bei den renalen Anämien ein Anteil in Form einer Infektanämie vorhanden sei.

Auch Bock und Thedering finden, daß das Blutbild der Nierenanämie nicht nur hämatologisch - morphologisch, sondern auch nach dem Verhalten der Eisenresorption eine Reihe von Zügen der Infektanämie aufweist.

Kaye, Hill und Watanabe (62) stellten mit Hilfe von radioaktivem Eisen ein schnelleres Abwandern des Eisens beim anämischen Nierenkranken, bei mangelndem Einbau in die Erythrozyten fest, ähnlich wie bei chron. Infekten bzw. beim chronischen Rheumatismus. Das Eisen wanderte in die Leber und Milz ab, wie autopsische Organuntersuchungen zeigten.

Heilmeyer (53) fand in der Bestimmung der Eisenbindungskapazität des Plasmas zwischen Eisenmangelanämie und Infektanämie einen deutlichen Unterschied. Beim echten Eisenmangel ist die totale Eisenbindungskapazität stets erhöht, beim Infekt dagegen meist etwas vermindert. Rath und Finch (89) stellten bei Patienten mit Nierenkrankheiten ein Zurückgehen der Eisenbindungskapazität des Serums fest. In der Urämie sahen sie sowohl Verminderung des Serumeisens, als auch Verminderung der Eisenbindungskapazität.

Kaye (61) dagegen, fand ein Konstantbleiben der Eisenbindungskapazität. Auch Bock, Nieth und Solth (15) sahen nur eine ganz geringe Erniedrigung der Eisenbindungskapazität, die aber in ihrer Differenz gegenüber Normalwerten statistisch nicht gesichert erschien.

Ad. 2. Anämie durch vermehrten Blutuntergang.

Nachdem Quincke (87,88), sowie Hunter (59), bei nephrogenen Anämien reichliche Hämosiderinablagerung in der Leber und Milz beobachtet hatten, nahmen Volhard (102,103), sowie Heilmeyer (52,53) eine erhöhte Hämolyse als teilweise Ursache der nephrogenen Anämien an. Ein Hindernis für eine derartige Deutung der Pathogenese nephrogener Anämien war von jeher, daß in keinem Falle eine Gallenfarbstoffvermehrung im Blut oder eine Urobilinogenvermehrung im Harn gefunden wurde. So schreibt Volhard: " Daß es sich um eine Anämie durch vermehrten Blutuntergang handelt, das beweist schon die starke Eisenablagerung in Leber und Milz, doch fehlt Urobilin im Harn und eine Farbstoffvermehrung im Blut. Es liegt nahe, an die Retention toxischer, hämolytisch

wirkender Stoffe zu denken. Vielleicht hängt die Anämie mit der Anhäufung der Phenolkörper zusammen, denn sie pflegt erst in dem Stadium aufzutreten, in dem die Xanthoproteinreaktion positiv wird. Ich möchte aber auch eine mechanische Entstehung der Hämolyse nicht für ganz ausgeschlossen halten. Die Erythrozyten könnten beim Durchpressen durch die verengten kleinsten Gefäße geschädigt werden. Durch die Acidose kann es weiter zu einer starken respiratorisch- osmotischen Beanspruchung der Erythrozyten kommen, wodurch die Erythrozyten gleichfalls geschädigt werden können. " Allerdings schränkte der Autor diese Hypothese der mechanischen Blutkörperchenschädigung selbst erheblich ein, da Anämien bei Nierenkranken auch ohne Hypertonie vorkommen und, wie auch Litzner (70) betonte, keineswegs dem Angiospasmus parallel gehen. Bei seiner Vermutung, daß auch die Acidose die Hämolyse begünstigen könne, stützt sich Volhard auf van Creveld (27), nach welchem die respiratorisch - osmotische Beanspruchung der Erythrozyten bei der Acidose so groß werden kann, daß diese infolge Überlastung ihrer physiologischen Funktion zugrunde gehen. Auch Schulten (95) betont, daß es bei Acidosen zur Resistenzverminderung der Erythrozyten kommen kann. Desgleichen wird von Loeper und Perreau angenommen, daß die Acidose zweifelsohne fähig sei, die Hämolyse zu begünstigen.

Bei der osmotischen Resistenzprüfung, mit der jedoch sicher nicht alle für die Hämolyse wichtigen Faktoren zu erfassen sind, wurde von keinem Untersucher Verminderung der Resistenz festgestellt. (Hoffmann, Bock und Weyand, Lachnit, Leitner) (58,17,68,69). Ceconi (25) fand sogar eine erhöhte Erythrozytenresistenz. Herrald und Pijoan (57) konnten sogar den Nachweis erbringen, daß die Erythrozyten von Nephritikern langsamer in Saponinsystemen hämolysieren, als Erythrozyten von Gesunden.

Heilmeyer (51), der beim Gesunden nach größeren Blutentziehungen neben einer vermehrten Knochenmarkstätigkeit eine über die Verminderung des Hämoglobinbestandes hinausgehende Verminderung der Urobilinausscheidung nachwies, vermißt diese "regulatorische Urobilinverminderung" bei der chronischen Nephritis und bei anderen sekundären Anämien. Er sah sogar eine im Verhältnis zum verminderten Hämoglobinbestand gesteigerte Urobilinausscheidung auftreten. Aus diesen Befunden zieht er den Schluß, daß nicht in einer quantitativen Unter-

funktion des Knochenmarks, sondern in dem Versagen der Steuerung der hämolytischen Vorgänge, die Pathogenese dieser sekundären Anämieformen erblickt werden müsse. Er hält es für wahrscheinlich, daß dieses Versagen zum Teil auf die Bildung minderwertiger Erythrozyten, also letzten Endes auf eine Dysfunktion des Knochenmarks zurückzuführen ist, daß daneben aber auch hämolytisch wirkende Toxine eine Rolle spielen.

Ein Maß für den Blutumsatz ist der Urobilinmauserungsindex (UMI). Man versteht darunter die Urobilinmenge, welche für je 100g zirkulierendes Hämoglobin im Stuhl und Harn erscheint. Der UMI beträgt normalerweise 10,3 bis 22,8 und ist erhöht bei vermehrtem Abbau von roten Blutkörperchen, also bei erhöhtem Blutumsatz. Bock und Weyand prüften mit Hilfe des UMI den Blutumsatz bei Nierenerkrankten und fanden ihn bei sämtlichen hämatogenen Nierenerkrankungen deutlich erhöht, während er bei einem Patienten mit essentieller Hypertonie normale Werte zeigte. Bei drei Fällen von chronischer Glomerulonephritis fand sich ein UMI von 30,74. Der Fall mit der schlechtesten Nierenfunktion hatte den höchsten UMI. Auch Bock und Thedering fanden bei den nephrogenen Anämien alle Mauserungsindices erhöht. Sie vermuten daraus, daß eine absolute aplastische Knochenmarksschwäche, ein völliges toxisches Darniederliegen des Markes nicht vorliege. Dagegen finde sich ein offenbar der Blutarmut parallel verlaufende Steigerung der Blutmauserung. Dabei war die Steigerung der Blutmauserung bei der malignen Nephroangiosklerose wesentlich größer als bei der chronischen Nephritis. Nach Bock und Thedering ist eine ausreichende Erklärung der Anämisierung bei Nierenerkrankungen durch diesen sicher wesentlichen Faktor einer gesteigerten Blutmauserung nur dann gegeben, wenn eine mangelhafte, dem Verschleiß nicht angepaßte Knochenmarksleistung dazutritt.

Mit Hilfe der Differentialagglutination von Ashby und Mollison bestimmten 1952 Bock, Böttner und Schlegel (14) die Lebensdauer von roten Blutkörperchen bei Nierenerkrankten. Die ermittelten Lebenszeiten gesunder Spendererythrozyten schwankten in weiten Grenzen zwischen 55 und 122 Tagen. Den kleinsten Wert fanden sie bei einer Nierenmißbildung mit starker Retention harnpflichtiger Substanzen und mit starkem Hochdruck. Sie stellten fest, daß sowohl bei erhöhten, wie bei normalen Reststickstoffwerten, eine normale, aber auch eine

verkürzte Lebensdauer gesunder Spendererythrozyten vorkommt und daß auch das Verhalten des Blutdrucks nicht der entscheidende Faktor für die Lebensdauer der Erythrozyten ist. Weder renale Faktoren, noch die Dauer der Erkrankung oder das Vorliegen entzündlicher Vorgänge, waren in signifikante Beziehung zur Lebensdauer übertragener Normalerythrozyten zu bringen. Eine "gewisse Parallele" ergab sich zwischen der Erythrozytenlebensdauer und dem Hämoglobinwert des Empfängers. Auch diese Autoren kommen zu dem Schluß, daß eine Anämie nur dort zustande zu kommen scheint, wo ein Mißverhältnis zwischen Erythrozytenzerstörung und Erythropoese auftritt. Sie betonen, daß in ihren Fällen auch trotz Hochdrucks und trotz Retention harmpflichtiger Substanzen keine Anämie bei normaler Lebensdauer der Erythrozyten zu sehen war. Aus ihren Versuchen ging hervor, daß die peripheren Abbaumechanismen bei der Entstehung der Anämie Nieren-kranker eine bedeutende Rolle spielen.

Schlegel und Böttner (94) führten 1952 sogen. Kreuzversuche durch, wobei sie Blut von Kranken mit schwerer chronischer Nephritis und Urämie auf gesunde Empfänger übertrugen und gleichzeitig den Nephritikern entsprechende Mengen gesunden Blutes zurücktransfundierten. Es zeigte sich, daß die Erythrozyten eines Urämikers in einem gesunden Organismus nur 25 Tage lebten, während gesunde Spendererythrozyten im Organismus der Urämiker 70 Tage lebten. Das bedeutet, daß außer den schon von Bock, Böttner und Schlegel nachgewiesenen extraerythrozytären Gründen, auch intraerythrozytäre Gründe für die Verkürzung der Lebensdauer der roten Blutkörperchen im Stadium der Urämie maßgebend beteiligt sein müssen.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten : Chaplin und Mollison (26), Desforges und Dawson (28), Gormsen und Gjørup (46), Joske, McAllister und Pranker (60), sowie Richet, Ardaillou und Najeau (91).

Neuerdings konnten Friederici und Fischer (37) in Untersuchungen bei über 30 Patienten mit renaler Insuffizienz diese Ergebnisse nur zum Teil bestätigen. Während sie bei den Patienten mit chronischer Pyelonephritis eine deutliche Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit feststellten, ergaben sich bei Nephrosen, Zystennieren und einer Nephrosklerose im Stadium des Nierenversagens normale Meßwerte. Bei der Gruppe der Glomerulonephritiden war die Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer nur sehr gering ausgeprägt.

Ad. 3. Anämie durch verminderte Blutbildung.

Schon im Jahre 1905 wurde von Ceconi (25) als Ursache der nephrogenen Anämien eine herabgesetzte Hämopoese angenommen. Er zieht den Schluß, daß die retinierten Uringifte einen toxischen Einfluß und eine hemmende Wirkung auf die Erythropoese ausüben. Widal, Abami und Brulé (104) sahen in einem Fall von nephrogener Anämie, der ein aplastisches Blutbild bot, bei der Autopsie das Knochenmark makroskopisch und mikroskopisch " rot und in voller Funktion ". Aubertin und Yacoel (6), die 1920 in zwei Fällen das Knochenmark im Femur postmortal untersuchten, stellten fest, daß das Mark nur eine schwache oder gar nicht nachweisbare Reaktion zeigte und anscheinend außerstande war, die zugrundegegangenen Erythrozyten zu ersetzen. Scarlett (93) untersuchte - gleichfalls postmortal - das Knochenmark in einem Falle einer nephrogenen Anämie und fand, daß das Mark zum größten Teil durch Fettgewebe ersetzt war und sehr geringe Aktivität zeigte.

Nach Einführung der intravitalen Sternalpunktur in die Klinik (Arinkin 1929) liegen mehrere Beobachtungen des Knochenmarkes bei nephrogenen Anämien vor. Alexeieff (1) untersuchte das Sternalpunktat von 16 Patienten mit Nierenleiden, wovon 13 eine Anämie hatten. Bei zwei von diesen Patienten rührte die Anämie von einer starken Hämaturie her und bei einem dritten Patienten entstand die Anämie im Verlaufe einer Enterocolitis mit Kachexie. Bei den übrigen zehn Patienten sei die Anämie einer chronischen Intoxikation bei Niereninsuffizienz zuzuschreiben. Alexeieff findet keinen Parallelismus zwischen dem Grad der Azotämie und der Schwere der Anämie. Er meint aber, daß die Dauer der Azotämie, hingegen nicht ihr Grad, für die Entwicklung der Anämie die wichtigste Rolle spiele. Im Markpunktat der zehn Patienten findet er in weitaus den meisten Fällen eine Herabsetzung der erythroblastischen Regeneration, was sich dadurch ausdrücke, daß das Verhältnis zwischen Normoblasten und Granulozyten, das im normalen Mark etwa 1 : 5 beträgt, bei der Mehrzahl der Markpunktate bis auf 1 : 10 verringert war. In zwei Fällen - bei einem Patienten mit Amyloidschrumpfniere und einem mit Sublimatnieren - war dagegen eine ausnahmsweise ausgesprochene erythroblastische Reaktion vorhanden.

Loeper und Perreau (71) fanden bei fünf Fällen mit nephrogener Anämie, was das Knochenmark betrifft, durchweg eine " aregenera - torische Erythropoese ". Auch Michelazzi und da Renzi (75), Löwinger(72), Nordenson (82), sowie Rohr (92), stellten in der Regel unternormale Erythroblastenzahlen fest. Nordenson erblickt die Ursache der nephrogenen Anämien in einer primär toxischen Hypoplasie der Erythropoese.

Naegeli (78) wies darauf hin, daß der oft in kurzer Zeit erfolgende Abfall der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte nur bei schwerer Markschädigung erklärt werden kann. Auch Becher (8) schien es am wahrscheinlichsten, daß die nephrogene Anämie eine Anämie infolge verminderter Blutbildung sei, da Zeichen eines vermehrten Blutzerfalls nicht beständen.

Faarup und Soeborg (31) veröffentlichten 1943 die Sternalpunktatuntersuchungen von 19 Patienten mit nephrogener Anämie und Azotämie. Sie zeigten, daß die Erythropoese in den meisten Fällen gehemmt ist, da der Erythropoesekoeffizient, d.h. das Verhältnis zwischen weißen Blutkörperchen und kernhaltigen roten Blutkörperchen im Knochenmark, das normalerweise 4 : 1 bis 5 : 1 ist, deutlich erhöht war und sich von 6,4 : 1 bis 66,5 : 1 erstreckte. Sie schlossen daraus, daß die Ursache der Anämie bei Patienten mit Niereninsuffizienz meistens eine hypoplastische, zuweilen sogar eine aplastische Erythropoese ist.

Ähnliche Befunde waren von Noll (80) erhoben worden, der 1939 bei 18 Fällen von akuter und chronischer Nephritis fand, daß sich das Mark mit zunehmender Schwere des Nierenleidens dem Bild der aplastischen Anämie nähert. Auch Büchmann und Stodtmeister (21) stellen fest, daß die Anämie bei chronischer Urämie in vielen Fällen eine echte aplastische Anämie sei.

Leitner (69) fand, daß das Sternalmark bei nephrogener Anämie eine Hypoplasie, selten eine Aplasie der Erythropoese aufweist. Leitner sah bei Besserung des Nierenleidens und der Retentionerscheinungen auch eine Besserung der Anämie, weshalb er zu dem Schluß kam, daß es sich hierbei um eine temporär aregenerative, nicht um eine aplastische Anämie handle. Bei progredienten chronischen Nephritiden wies das Mark jedoch ein zunehmend aplastisches Bild auf.

Über verminderte Produktion von Erythrozyten und Hämoglobin berichteten in neuerer Zeit Dittrich und Sartorius (29), Joske , McAlister und Pranker (60), Oppenheim, Moratti und Angarano (84), Pardelli und Bonechi (85), Vogel (101), sowie Schulten (95) und auch Gasser (43).

Bock und Thedering, sowie Bock, Nieth und Solth, verneinen eine absolute Insuffizienz des Markes als Ursache der nephrogenen Anämie und meinen, daß nur terminal das Erlöschen der Erythropoese eine erhebliche Rolle spiele. Nach ihrer Auffassung besteht im allgemeinen der pathogenetische Anteil der Knochenmarkfunktion an der Nierenanämie darin, daß im Vergleich zum Erythrozytenverschleiß eine zu wenig steigerungsfähige bzw. gesteigerte Erythropoese vorhanden ist. Die relative Markinsuffizienz wird von ihnen auch aus dem Ausbleiben einer Sauerstoffverbrauchssteigerung erschlossen. Erst bei Retentionswerten von mehr als 12 mg% für Kreatinin, komme es im Knochenmark zu Hypo- bis Aplasie. Auch Callen und Limarzi (22) , Friederici und Fischer (38) sahen nur selten eine Verminderung der Erythroblasten im Knochenmark nierenkranker Patienten.

Frey und Suter (36), die die Acidose als Kausalfaktor für die nephrogenen Anämien ansehen, erklären den pathogenetischen Mechanismus folgendermaßen : " Eine während längerer Zeit existierende Herabsetzung der Alkalireserve, bzw. ein vermehrtes Zirkulieren saurer Stoffwechselprodukte, führt zu einer Knochenentkalkung, eine Calciumverarmung des Körpers. Die Nebenschilddrüse braucht nicht im Spiele zu sein. In offenbarem Zusammenhang mit diesem Rückgang der Knochenstruktur, steht auch die ganz konstant im Stadium der Urämie zu beobachtende Anämie. Die Erythropoese sinkt gegen das Ende der Krankheit in progressiver Weise. Die Hämoglobinwerte zeigen denselben Rückgang. Es besteht keine eigentliche Insuffizienz der erythrozytenbildenden Funktion des Knochenmarks, die funktionierenden, der Erythropoese dienenden Knochenabschnitte, werden aber in zunehmendem Maße durch fibröses Gewebe ersetzt. "

In vielen Fällen, wo das Knochenmark normal bis hyperplastisch gefunden wurde, waren deutliche Zeichen einer Reifungshemmung vorhanden, wie niedrige absolute Reticulozytenwerte und vorwiegend unreife Erythroblasten mit zahlreichen Mitosen (Löwinger). (72)

Bei manchen Autoren äußerte sich die Hyperplasie des erythroblastischen Gewebes in einer Vermehrung der unreifen Formen und verringerter Mitosezahl: Fieschi (33), Kienle (65). Giaccherio und Belletti (35) berichten über Ausreifungshemmung bei ihren zwölf untersuchten Kranken, wobei das Mark normal oder hyperplastisch war und eher erhöhte Normoblastenzahlen aufwies.

Andereggien mißt der Reifungsstörung für das Zustandekommen der nephrogenen Anämie größere Bedeutung bei, als der Verminderung der Erythroblasten mit guter Regenerationstendenz. Er fand bei insgesamt 52 Sternalpunktionen eine normale Erythroblastenzahl in 48%, in 28% eine verminderte und in 24% eine erhöhte. Qualitativ ergab sich mehrheitlich Hemmung, seltener Reizung der Knochenmarkstätigkeit. Die Beziehungen zwischen Mark und Peripherie zeigten einerseits Markhyperplasie mit Störung der Regeneration bei hochgradiger Anämie, andererseits Hypoplasie bis Aplasie des erythroblastischen Gewebes bei relativ hohem Hämoglobingehalt.

Im peripheren Blut gibt über die Funktion des Knochenmarks und dessen Regenerationsfähigkeit die Anzahl der Reticulozyten Auskunft. Von verschiedenen Autoren wurden hierüber ganz verschiedene Befunde erhoben. Nylander (83), Giaccherio und Belletti (45), Vogel (101) u. a. fanden bei den nephrogenen Anämien die absoluten Reticulozytenwerte erniedrigt. Dagegen sahen Loeper und Perreau peripher oft eine erhebliche Vermehrung der Reticulozyten. Andereggien fand die Reticulozytenwerte im Mittel auf 28,6% erhöht, bei einer Streuung zwischen 4 und 99,5%. Da Bock und Weyand bei vermehrtem Blutumsatz nur kaum erhöhte Reticulozytenprozentzahlen und nur ältere vitalgranulierte Zellen fanden, schlossen sie auf eine schnellere Alterung der Reticulozyten oder auf eine verspätete Ausfuhr aus dem Knochenmark. Bei ihnen deuteten die Reticulozytenzahlen nicht auf eine Minderleistung des Knochenmarks. Ähnliche Befunde wurden später auch von Bock und Thedering erhoben.

Das Erythropoetin.

Nicht eindeutig geklärt ist die Frage, welche Rolle beim Menschen das Erythropoetin bei der Entstehung nephrogener Anämien spielt. So stehen der Vermutung, daß die Niere der Bildungsort dieses Stoffes sei, die durch recht überzeugende Tierversuche nahegelegt wurde, ebenso überzeugende Versuche gegenüber die diese Vermutung, zumindestens bei anderen Versuchstieren, nicht bestätigen konnten.

Beim Erythropoetin handelt es sich um ein Glycoproteid (Gurney, Wackman und Filmanowicz) (49), das als hormonartiger Stoff die Erythropoese anregt und zum ersten Mal im Jahre 1906 von Carnot und Deflandre (24) im Plasma von anämisierten Tieren nachgewiesen wurde.

Jacobson, Goldwasser, Fried und Plzak (59a) zeigten bei Ratten, Naets (79a,79b) beim Hund, daß es nach bilateraler Nephrektomie, jedoch nicht nach bilateraler Ureterenligatur zum Verschwinden des erythropoetisch wirksamen Faktors im Plasma kommt, wobei gleichzeitig eine Aplasie der erythropoetischen Reihe im Knochenmark auftritt. Sie folgerten daraus, daß die Niere an der Bildung oder Aktivierung des Erythropoetins maßgeblich beteiligt sei.

Erslev (30) hingegen zeigte, daß bei nephrektomierten urämischen Kaninchen nach einer Blutung die erythropoetische Aktivität nicht nur nicht ansteigt, sondern auch nicht abfällt, wie man es erwarten würde, wenn der erythropoetische Faktor in der Niere gebildet würde. Wenn die Tiere nur einseitig nephrektomiert wurden, während auf der anderen Seite der Ureter unterbunden oder durchschnitten wurde, kam es ebenfalls mit Auftreten der Urämie zu einer verminderten erythropoetischen Aktivität. Diese zeigte auch eine Abhängigkeit von der Schwere und Dauer der Urämie. Erslev schloß daraus, daß die Anämie bei Urämie nichts mit dem Fehlen oder Vorhandensein von Nierengewebe zu tun hat, sondern die Folge der urämischen Stoffwechselstörung mit hochgradiger Retention harnpflichtiger Substanzen ist.

Im Gegensatz hierzu berichteten Gallagher, McCarthy und Lange(42), daß bilateral nephrektomierte Kaninchen wohl in der Lage seien, auf

Aderlaß bzw. Hypoxie mit einer gesteigerten Produktion von Erythropoetin zu reagieren.

Um zu einer Klärung der letzten beiden sich widersprechenden Versuchsergebnisse zu gelangen, testeten Friederici und Fischer(39) die Erythropoetinaktivität von Seren nach Aderlässen beiderseitig nephrektomierte Kaninchen und solcher mit beiderseitiger Ureterenligatur. Dabei war eine nennenswerte Hemmung der Erythropoese weder nach Nephrektomie, noch nach Ureterenligatur feststellbar. Bei allen Versuchstieren enthielt das Knochenmark trotz bestehender Urämie ausreichend Erythroblasten und ließ die Zeichen einer Hypoplasie der Erythropoese vermissen. Ein Teil wies sogar eine deutliche reaktive Steigerung der Erythropoese nach dem Aderlaß auf. Somit konnte eindeutig festgestellt werden, daß beim Kaninchen die Bildung von Erythroblasten auch in Abwesenheit von Nierengewebe erfolgt. Friederici und Fischer betonten, daß die meist beobachtete Verminderung der erythropoetischen Aktivität des Serums nierenloser Tiere die Vermutung nahelegt, daß die Nieren an der Steuerung der Erythropoese beteiligt sind. Jedoch spreche das Fehlen einer Hypoplasie des erythropoetischen Knochenmarkanteils im Gegensatz zu den Beobachtungen von Naets am Hund dafür, daß beim Kaninchen die Nieren nicht die einzige Bildungsstätte einer erythropoetisch wirksamen Substanz sein können.

Die beim Menschen erhobenen Befunde scheinen einen Mangel des die Erythropoese stimulierenden Faktors, zumindestens beim akuten Nierenversagen zu verifizieren. So konnte Keller (64) bei Patienten mit akutem Nierenversagen, trotz starker Anämie, kein Erythropoetin im Plasma nachweisen. Er nahm deshalb an, daß die aplastische Anämie nicht auf einer Schädigung des Knochenmarks durch die Urämie, sondern auf einem Ausfall eines stimulierenden humoralen Faktors beruhe. Gallagher und Mitarbeiter (40,41) vermißten auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Anämie den die Erythropoese stimulierenden Faktor im Plasma.

Demgegenüber fanden Naets und Mitarbeiter (79) bei der Hälfte ihrer Patienten mit akuter Niereninsuffizienz und Anurie die erythropoetische Aktivität des Plasmas auf Werte unter 20% der Norm herabgesetzt. In den übrigen Fällen jedoch und bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Anämie, konnte er Werte mit normaler erythropoetischer Plasmaaktivität erheben.

II. Eigene Untersuchungen.

1. Krankengut und Methodik.

Als Grundlage der statistischen Untersuchungen dienten die Krankengeschichten von Patienten mit doppelseitigen Nierenerkrankungen, die sich vom Jahre 1953 bis zum Jahre 1962 in der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik zur stationären Untersuchung und Behandlung befanden. Dabei handelte es sich um 53 Patienten mit chronischen Glomerulonephritiden, 48 Patienten mit Pyelonephritiden und interstitiellen Nephritiden, sowie um 12 Patienten mit Nephrosklerosen. In die Gruppe der Nephrosklerosen wurden nicht nur die arterio - arteriolsklerotischen Schrumpfnieren aufgenommen, sondern auch die diabetischen Glomerulosklerosen (Kimmelstiel - Wilson). Die Pyelonephritiden und interstitiellen Nephritiden wurden deshalb zu einer Gruppe zusammengefaßt, weil bei ihnen ein gemeinsames pathologisch - anatomisches Substrat besteht, nämlich die entzündliche Infiltration des Zwischengewebes, besonders im Bereich der Tubuli, wodurch primär deren Epithelien geschädigt werden. Zu einer vierten Gruppe wurden zusammengefaßt drei Patienten mit nephrotischem Syndrom und vier Patienten mit Amyloidnieren. Die Diagnose beruhte auf den üblichen klinischen Untersuchungsmethoden, wie Blutdruckmessung, Urinuntersuchung mit Erregerbestimmung, Augenhintergrundbefunden, Volhard'schem Verdünnungs - und Konzentrationsversuch. Daneben wurde bei einer ganzen Reihe von Patienten die Phenolrot - probe, sowie die Inulin- und PAH-Clearance durchgeführt. Durch Nierenbiopsie gesichert war die Diagnose bei sieben Glomerulonephritiden, zehn Pyelo- bzw. interstitiellen Nephritiden, drei Nephrosklerosen und zwei Amyloidnieren. Eine durch die Sektion gesicherte Diagnose fand sich bei zehn Glomerulonephritiden, fünf Pyelonephritiden, drei Nephrosklerosen und zwei Amyloidnieren.

Von jeder Krankengeschichte wurde eine Karteikarte angelegt, auf welcher die wichtigsten Befunde nebst Therapie tabellarisch zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufes aufgezeichnet wurden. Dadurch wurden von den meisten Patienten mehrere Untersuchungsergebnisse festgehalten. An Befunden wurden aufgezeichnet: Blutdruck, Hämoglobingehalt nach Sahli, Erythrozytenzahl, Färbein-

dex bzw. Färbekoeffizient, Reststickstoffgehalt des Serums, Jono - gramm, Gesamteiweiß, Harnbefunde. Soweit vorhanden : Reticulozyten, Indikan, Harnsäure, Xanthoproteine, Phenolrotausscheidung, Clearance - werte, Eisengehalt des Serums. Bei 26 Patienten waren die Befunde von Sternalpunktionen vorhanden und konnten zur Auswertung heran - gezogen werden. Da bei den älteren Jahrgängen der Hämoglobingehalt in Prozent angegeben war, bei den letzten aber in g%, wurden, um ein einheitliches Maß zu erhalten, die Angaben von g% in Prozent umgerechnet.

Es wurden folgende statistischen Rechenmethoden verwendet : Berechnungen von Korrelationen und Regressionslinien, Berechnung partieller Korrelationen und multipler Regressionskoeffizienten, Prüfung des Unterschieds zweier Korrelationskoeffizienten, Prüfung des Unterschieds zweier Regressionskoeffizienten und Prüfung des Unterschieds zweier Mittelwerte. (t-Test).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. Koller , Direktor des Instituts für medizinische Statistik und Dokumentation, meinen herzlichen Dank für die Unterstützung bei der Durchführung der rechnerischen Analysen aussprechen. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. J. Dudeck, Assistent bei Herrn Professor Koller, der mir in so freundlicher Weise die Anleitung für die statistische Auswertung meiner Befunde gab.

2. Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin.

Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen Reststickstoff und Hämoglobin werden im folgenden zwei verschiedene Formen benutzt. Zuerst werden die Berechnungen unter Zugrundelegung nur eines Wertes von einem Patienten, nämlich des Aufnahmebefundes und zum Vergleich des Befundes bei der zweiten Aufnahme durchgeführt. In der zweiten Form werden von einem Patienten mehrere Untersuchungswerte verwendet. Dieses Vorgehen, wie es auch in anderen statistischen Arbeiten über das gleiche Problem angewandt wurde, ist, da es sich nicht um voneinander unabhängige Werte handelt, statistisch nicht ganz korrekt und kann unter Umständen Zusammenhänge vortäuschen, die bei Verwendung voneinander unabhängiger Werte nicht bestehen.

Die Abbildungen 1 bis 3 sind graphische Darstellungen der Zusammenhänge zwischen dem Reststickstoff im Serum und dem Hämoglobingehalt, bei Verwendung voneinander unabhängiger Untersuchungswerte. Bei der Darstellung wurde halblogarithmisches Papier verwendet, d.h., daß auf der Ordinate nicht die natürlichen Werte des Reststickstoffs eingetragen sind, sondern deren Logarithmus. Aus diesen Abbildungen geht hervor, daß entsprechende Abbildungen auf einfachem Millimeterpapier gebogene, d.h. nicht lineare Kurven ergeben würden. (Diese Abbildungen sind nicht wiedergegeben.)

In einem solchen Falle ist die Transformation auf die logarithmische Maßeinheit zweckmäßig, da dadurch eine weitgehend geradlinige Regression erreicht wird, wie sie die Formel des Korrelationskoeffizienten von Bravais - Pearson zur Voraussetzung hat. (Freudenberg, Grundriß der medizinischen Statistik, S.153)

Die in den Abbildungen eingezeichneten Geraden sind die Regressionslinien Y_R , deren Formeln zu jedem vorgegebenen Wert x (logarithmischer Wert des Reststickstoffs) einen Erwartungswert y für den Hämoglobingehalt zu berechnen erlauben.

In der Tabelle 1 sind die errechneten Beziehungen zwischen Reststickstoff und dem Hämoglobingehalt zusammengestellt. Wie daraus hervorgeht, bestehen negative Korrelationen zwischen diesen beiden Werten. Hohe Werte an Reststickstoff entsprechen also niedrigen Werten an Hämoglobin. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit $P = 0,0005$ bzw. $P = 0,005$ sehr gering, so daß die Zusammenhänge als gesichert betrachtet werden können.

In der Spalte $M_{\log \text{Rest-N}}$ ist der Mittelwert des Reststickstoffs und die Standardabweichung der Einzelwerte in logarithmischer Maßeinheit angegeben. Darunter steht die natürliche Zahl des Mittelwertes und, da beim Gebrauch der logarithmischen Einheit die Streuung um den Mittelwert asymmetrisch wird, die Numeri des Bereiches, in dem 68% der Einzelwerte liegen.

Vergleicht man bei der Gruppe der chronischen Glomerulonephritiden die Mittelwerte, so zeigt sich, daß der Hämoglobingehalt bei der

Tab.1: Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin, unter Verwendung der Untersuchungsergebnisse bei der 1.bzw.2.Aufnahme.

	N	M_{Hb} +s	$M_{\log \text{Rest-N}}$	r	t	P	Y_R
1.	a 51	80,33 ±17,69	1,87±0,29 74 38 - 145	-0,69	6,72	0,0005	$Y_R = -42,20x + 159,24$
	b 25	68,84 ±17,52	1,99±0,29 98 50 - 190	-0,73	5,16	0,0005	$Y_R = -45,09x + 106,57$
2.	a 45	79,15 ±17,21	1,79±0,33 98 29 - 133	-0,08	6,08	0,0005	$Y_R = -35,75x + 143,14$
	b 19	76,63 ±18,93	1,85±0,32 71 34 - 149	-0,71	4,15	0,0005	$Y_R = -42,24x + 154,77$
3.	a 12	80,91 ±14,10	1,86±0,18 73 48 - 110	-0,72	3,30	0,005	$Y_R = -57,25x + 187,90$

1.=Chron. Glomerulonephr.
2.=Pyelonephritis
3.=Nephrosklerosen

a=Erste Aufnahme
b=Zweite Aufnahme

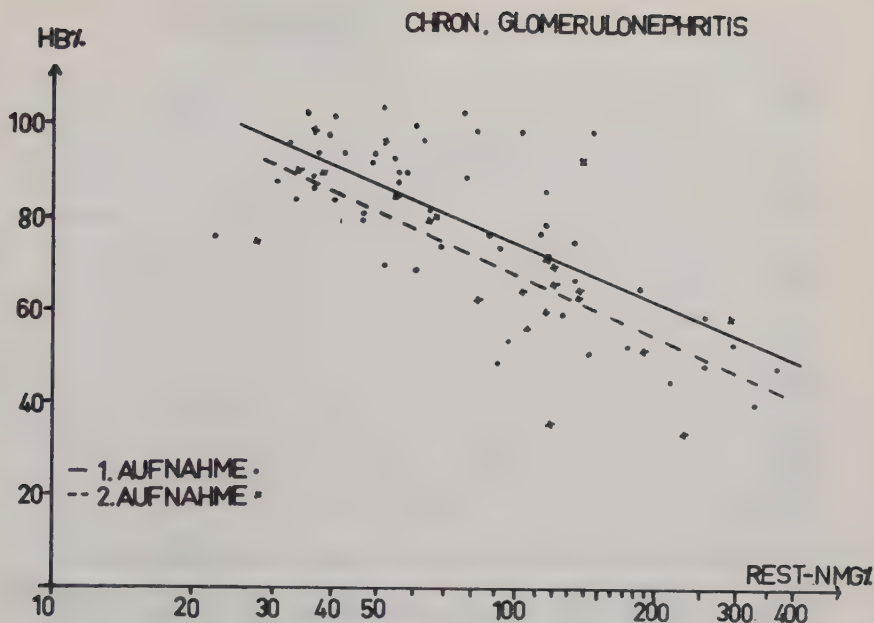


ABB. 1

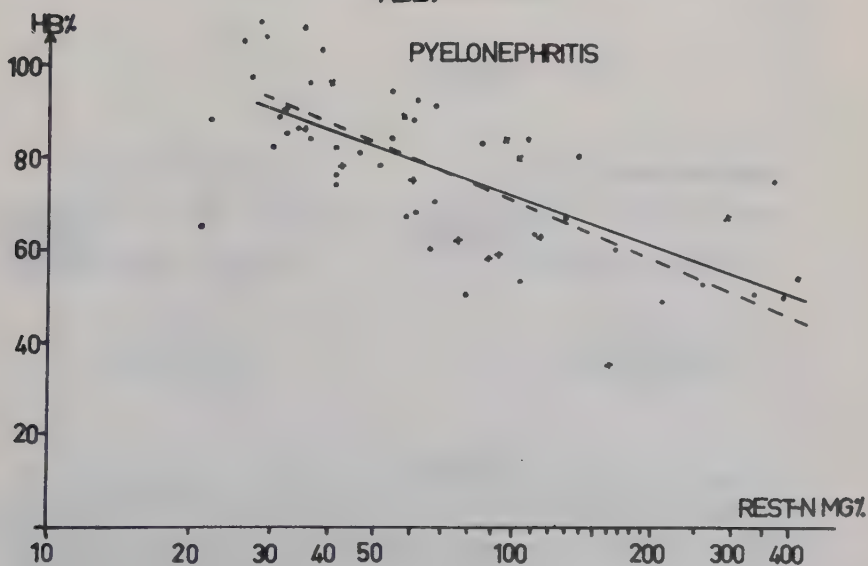


ABB. 2

NEPHROSKLEROSEN 1. AUFNAHME

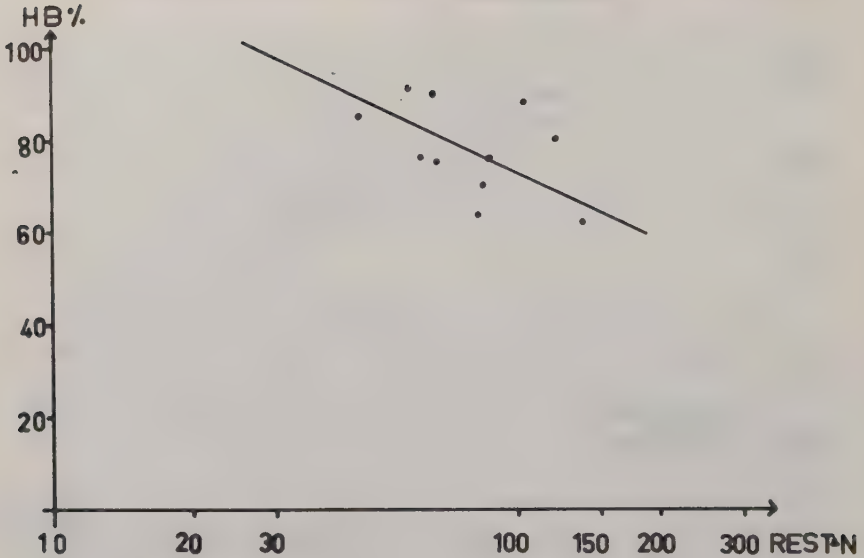
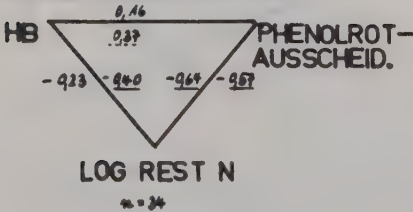


ABB. 3

GLOMERULONEPHRITIDEN



PYELONEPHRITIDEN

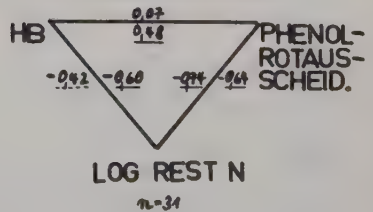


ABB. 20

Im Innern der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanzhaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

zweiten Aufnahme wesentlich tiefer liegt als bei der ersten Aufnahme und daß bei der zweiten Aufnahme auch der Reststickstoffgehalt gestiegen ist. In der entsprechenden Abbildung (Abb.1) sieht man, daß die Regressionslinie Y_R der zweiten Aufnahme fast parallel unterhalb der Regressionslinie Y_R der ersten Aufnahme verläuft. Der Unterschied der Mittelwerte und Regressionslinien besagt, daß der Krankheitsprozess bei der zweiten Aufnahme weiter fortgeschritten ist, daß somit bei gleichem Reststickstoffgehalt der Hämoglobingehalt geringer geworden ist. Bei den Pyelonephritiden kommt ein solches Verhalten nicht zum Ausdruck. Vielleicht liegt es daran, daß die Pyelonephritiden, bei denen es sich ja primär um eine bakterielle Entzündung handelt, durch therapeutische Maßnahmen besser zu beeinflussen sind als die chronischen Glomerulonephritiden, bei denen es sich von Anfang an um eine Antigen - Antikörperreaktion handelt.

Tab.2: Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin, unter Verwendung aller Untersuchungsergebnisse.

	N	M_{Hb} +s	$M_{LogRest-N}$	r	t	P	Y_R
1.	157	72,65 +17,86 -44	1,93±0,28 86 -164	-0,66	10,93	0,0005	$Y_R = -41,55x + 152,84$
2.	126	73,03 +17,80 -36	1,84±0,29 69 -135	-0,65	9,52	0,0005	$Y_R = -39,76x + 146,19$
3.	44	76,47 +11,75 -47	1,88±0,16 76 -111	-0,65	5,55	0,0005	$Y_R = 46,50x + 163,89$
4.	19	81,36 +14,25 -24	1,78±0,36 60 -137	-0,68	3,83	0,0025	$Y_R = -26,71x + 127,94$

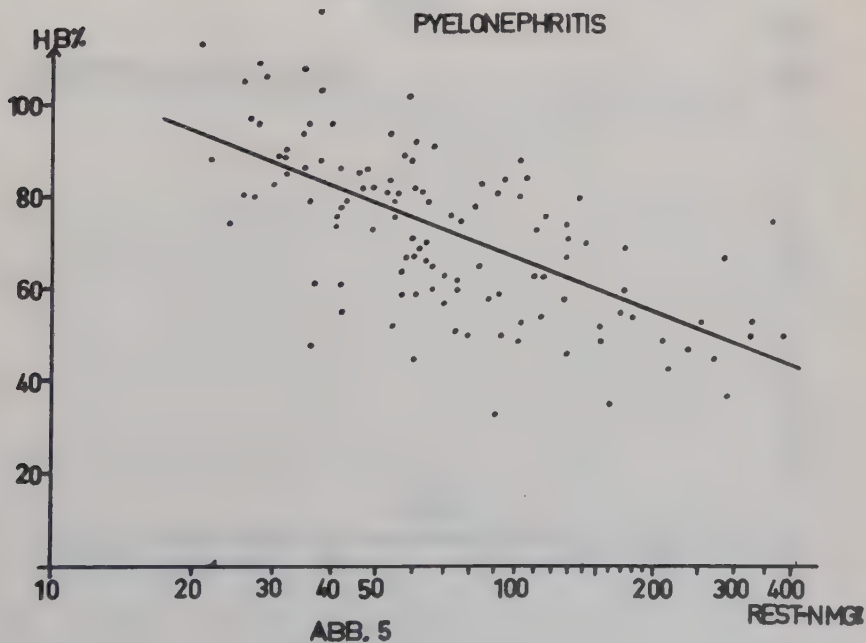
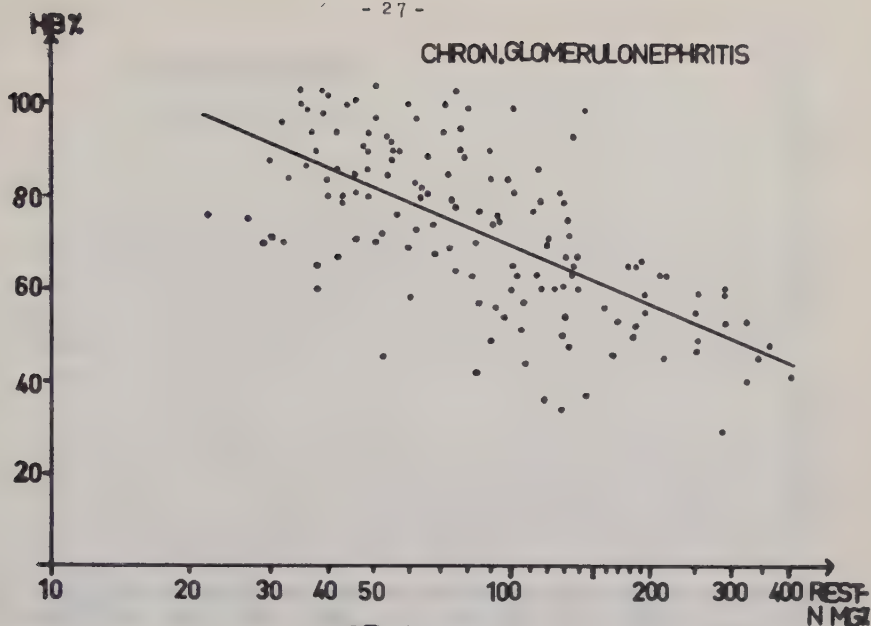
1.=Chron.Glomerulonephr.
3.=Nephrosklerosen

2.=Pyelonephritis
4.=Nephrosen

Die Abbildungen 4 bis 7 sind die graphischen Darstellungen der Zusammenhänge zwischen Reststickstoff und Hämoglobin bei Verwendung mehrerer Werte von einem Patienten. Obwohl dieses Verfahren nicht ganz korrekt ist, soll es dennoch hier angeführt werden, um eine adäquatere Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen anderer Untersucher zu haben, die durchweg nach diesem Verfahren vorgegangen sind.

In der Tabelle 2 sind die errechneten Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobingehalt bei den vier Krankheitsgruppen nebeneinander gestellt. Wie man sieht, bestehen auch bei diesem Vorgehen starke negative Korrelationen und die Zusammenhänge zwischen Reststickstoff und Hämoglobin sind mit $P < 0,0005$ bzw. $P < 0,0025$ hoch gesichert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei allen vier Krankheitsgruppen enge negative Korrelationen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bestehen. Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich in der Größenordnung zwischen $r = -0,65$ und $r = -0,72$ und sind ohne Ausnahme hoch gesichert. Charakteristische Unterschiede der Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff wurden bei den vier Krankheitsgruppen nicht gefunden.



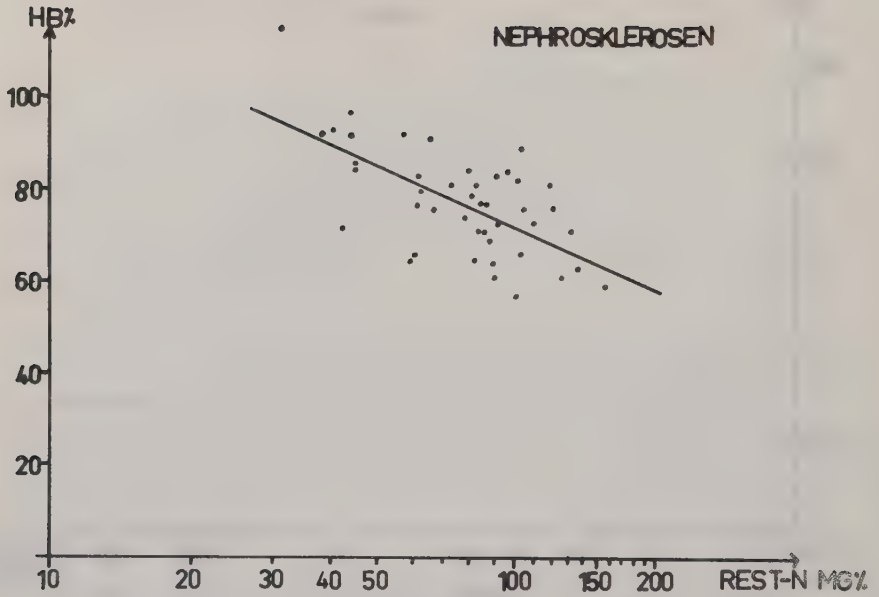
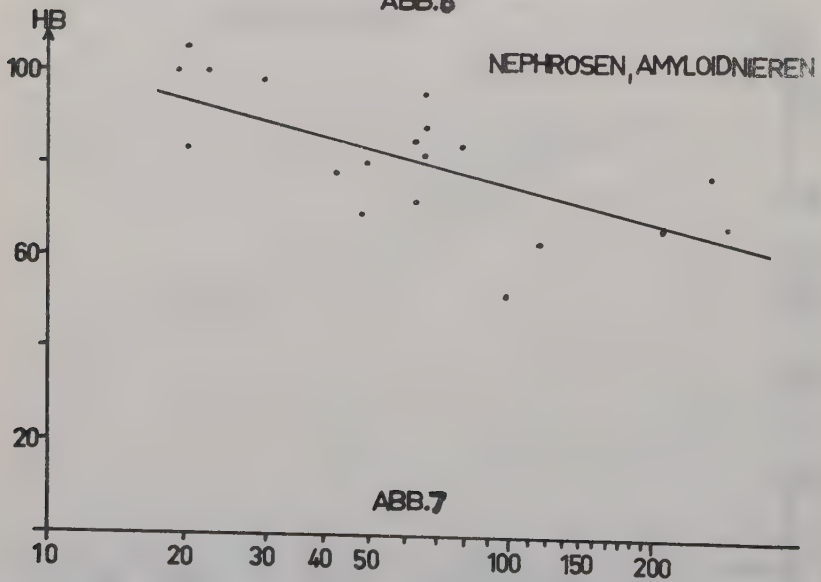


ABB.6



3. Beziehungen zwischen Bicarbonat und Hämoglobin.

In den Abbildungen 8 und 9 sind die Zusammenhänge zwischen Bicarbonat und Hämoglobin bei den chronischen Glomerulonephritiden und den Pyelonephritiden graphisch dargestellt. Wie bei den Untersuchungen der Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Reststickstoff, so werden auch hier die Berechnungen zunächst nur mit den Aufnahme - werten durchgeführt.

In der Tabelle 3 sind die zugehörigen statistischen Berechnungen aufgezeichnet. Daraus geht hervor, daß bei den Pyelonephritiden mit $r = 0,69$ und $P < 0,0005$ besonders enge Beziehungen bestehen, daß aber auch bei den Glomerulonephritiden sich die Zusammenhänge mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,01$ noch sichern lassen. Bei den Nephrosklerosen hingegen läßt sich der Korrelationskoeffizient nicht mehr sichern. Es fällt auf, daß bei den Pyelonephritiden

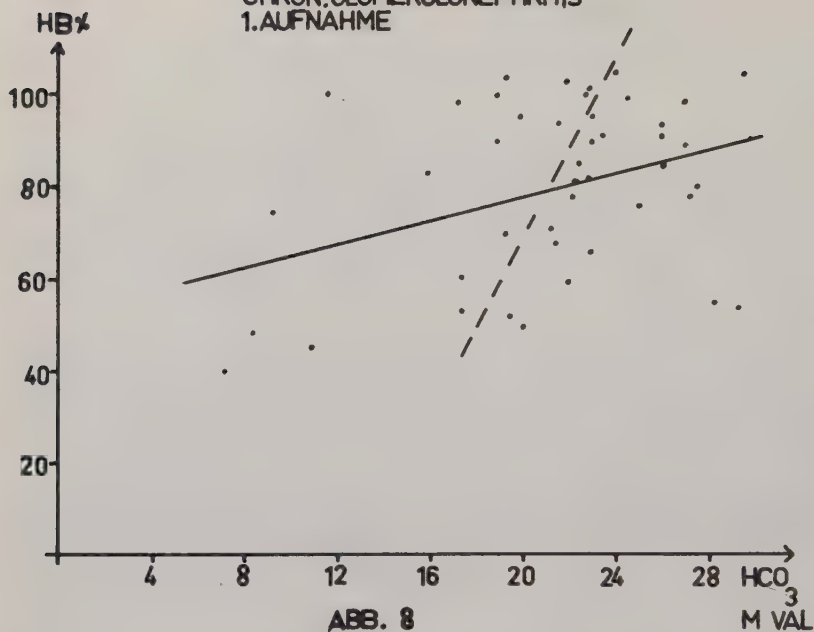
Tab. 3: Zusammenhänge zwischen Bicarbonat und Hämoglobin, unter Verwendung der Untersuchungsergebnisse bei der 1. Aufnahme.

	N	M_{Hb} ±s	M_{HCO_3} ±s	r	t	P	X_R und Y_R
1.	44	79,45 ±18,65	21,27 ±5,38	0,36	2,50	0,01	$Y_R = 1,25x + 51,78$ $X_R = 0,10y + 13,05$
2.	37	79,51 ±16,91	20,11 ±7,45	0,69	5,60	0,0005	$Y_R = 1,56x + 48,20$ $X_R = 0,30y - 4,00$
3.	12	80,91 ±14,10	21,82 ±3,46	0,45	1,59	0,10	

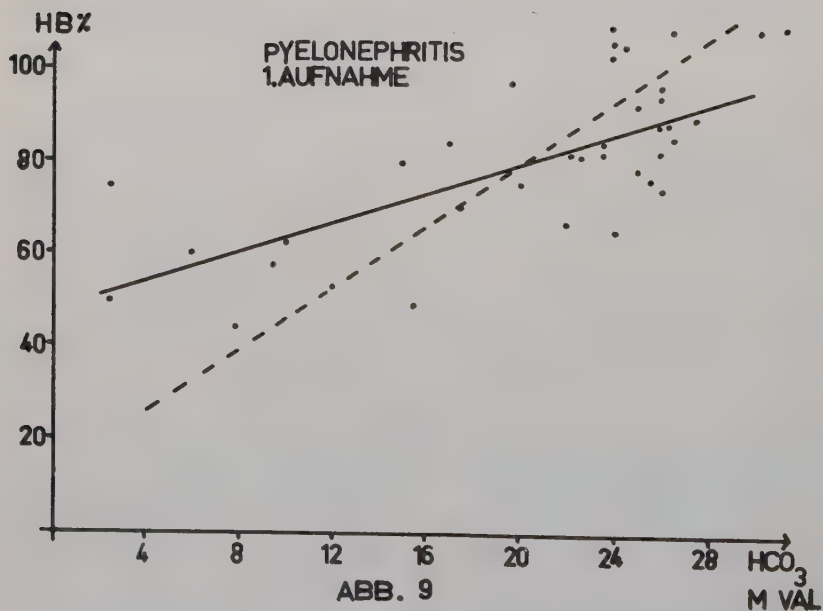
1.=Chron. Glomerulonephr. 2.=Pyelonephritis

3.=Nephrosklerosen

CHRON. GLOMERULONEPHRITIS
1. AUFNAHME



PYELONEPHRITIS
1. AUFNAHME



die Beziehungen wesentlich enger sind als bei den Glomerulonephritiden, daß aber in beiden Gruppen die Mittelwerte sowohl für Hämoglobin als auch für Bicarbonat die gleiche Größenordnung haben. Es war zu erwarten, daß bei der Gruppe der Pyelonephritiden und interstitiellen Nephritiden die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat enger sein würden als bei den Glomerulonephritiden, da die Schädigung bei den ersteren primär am Tubulusapparat angreift, in welchem die Regulation des Mineralhaushaltes, speziell auch des Bicarbonatgehaltes des Blutes, vonstatten geht.

Um die stärkere Streuung der Werte bei den Glomerulonephritiden besser sichtbar zu machen, wurden in den entsprechenden Abbildungen beide Regressionslinien Y_R und X_R eingezeichnet. Man sieht, daß der Winkel zwischen den beiden Geraden, der ein Maß für die Stärke der Korrelation ist, bei den Glomerulonephritiden entsprechend der schwächeren Korrelation wesentlich größer ist als bei den Pyelonephritiden.

Wie bei der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Reststickstoff, so schließt sich auch hier eine statistische Be-

Tab 4 : Zusammenhänge zwischen Bicarbonat und Hämoglobin unter Verwendung aller Untersuchungsergebnisse.

	N	$\begin{matrix} M_{Hb} \\ \pm s \end{matrix}$	$\begin{matrix} M_{HCO_3} \\ \pm s \end{matrix}$	r	t	P	X_R und Y_R
1.	113	$\begin{matrix} 73,04 \\ \pm 18,41 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 20,67 \\ \pm 4,89 \end{matrix}$	0,26	2,85	0,005	$\begin{matrix} Y_R = 1,00x + 52,33 \\ X_R = 0,07y + 15,59 \end{matrix}$
2.	74	$\begin{matrix} 73,95 \\ \pm 18,17 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 19,15 \\ \pm 5,83 \end{matrix}$	0,63	6,70	0,0005	$\begin{matrix} Y_R = 1,96x + 36,48 \\ X_R = 0,20y + 4,32 \end{matrix}$
3.	36	$\begin{matrix} 73,22 \\ \pm 9,06 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 21,08 \\ \pm 3,04 \end{matrix}$	0,10	0,58	0,30	
4.	15	$\begin{matrix} 77,20 \\ \pm 12,37 \end{matrix}$	$\begin{matrix} 20,67 \\ \pm 4,40 \end{matrix}$	0,15	0,55	0,30	

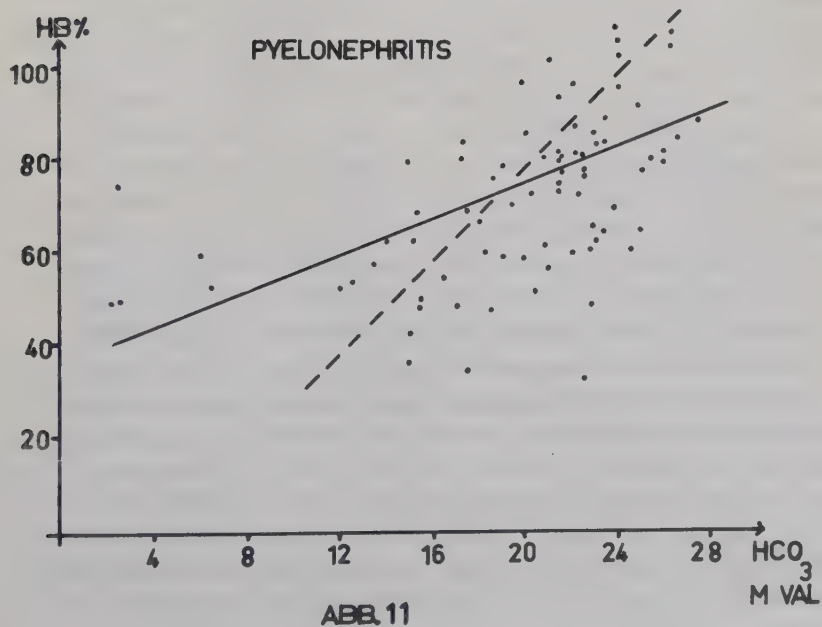
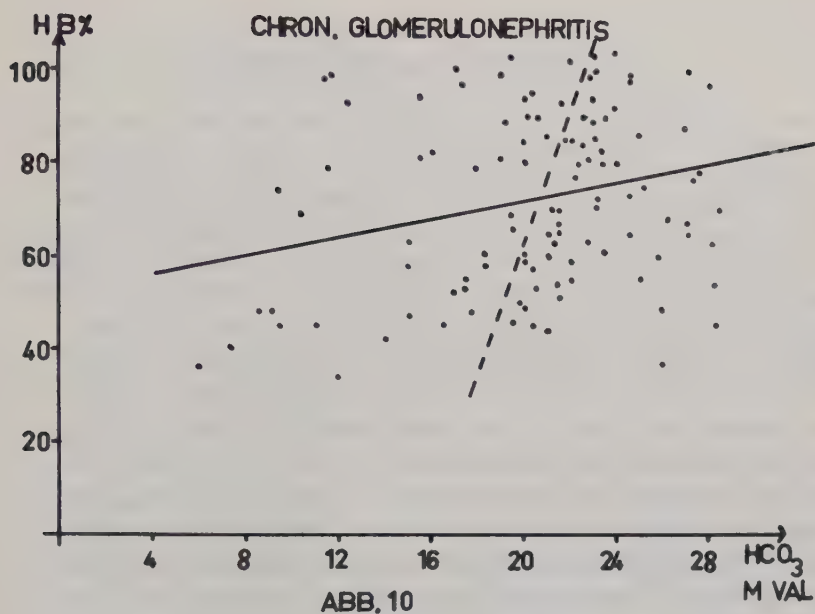
1.=Chron. Glomerulonephr. 2.=Pyelonephritis

3.=Nephrosklerosen 4.=Nephrosen

rechnung an, der mehrere Untersuchungswerte eines Patienten zugrunde liegen. Die zugehörigen graphischen Darstellungen sind die Abbildungen 10 und 11, die statistischen Berechnungen sind in Tabelle 4 auf - gezeichnet.

Vergleicht man Tabelle 3 mit Tabelle 4, so sieht man, daß die Korrelationen bei Verwendung voneinander unabhängiger Werte stärker sind (Tab.3!) . Dies ist wohl so zu erklären, daß durch mancherlei therapeutische Maßnahmen, z.B. durch Infusionen von Natriumlaktat, wie sie zur Bekämpfung der Acidose und zur Ausschwemmung harnpflichtiger Substanzen notwendig sind, besonders nachhaltig der Bicarbonatblutspiegel verändert wird und somit die ursprünglichen Beziehungen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat verwischt werden. Dies wäre der Fall bei der Tabelle 4, wo nicht nur wie in Tabelle 3 durch therapeutische Maßnahmen unveränderte Werte verwendet wurden, sondern wesentlich mehr während des stationären Aufenthaltes durch die Therapie veränderte Werte. Es bleibt aber auch in Tabelle 4 der enorme Unterschied in der Streubreite zwischen Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden bestehen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden gesicherte positive Korrelationen zwischen Bicarbonat und Hämoglobin bestehen, daß sie aber bei den Pyelonephritiden mit $r = 0,63$ bzw. $r = 0,69$ wesentlich enger sind, als bei den Glomerulonephritiden mit $r = 0,26$ bzw. $r = 0,36$. Bei den Nephrosklerosen und Nephrosen ergaben sich keine Beziehungen zwischen Bicarbonat und Hämoglobin.



4. Die partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat .

Besteht zwischen zwei Variablen eine Korrelation, so kann dies darauf zurückzuführen sein, daß der Wert der einen Variablen, den Wert der anderen Variablen direkt beeinflusst. Zwei solche Variablen könnten z.B. Hämoglobin und Reststickstoff sein. Da Hämoglobin aber auch zu einer dritten Variablen, dem Bicarbonat , eng korreliert ist, muß erwogen werden, ob sich diese drei Variablen nicht gegenseitig beeinflussen, in dem Sinne, daß die Korrelation zwischen zwei Merkmalen eigentlich durch eine Änderung des dritten Merkmals bedingt ist, also nur eine Scheinkorrelation darstellt. Bei der Berechnung der partiellen Korrelationskoeffizienten wird jeweils der Einfluß der einen Variablen auf den Zusammenhang der beiden anderen rechnerisch ausgeschaltet. Dazu ist es notwendig , zuerst die Korrelationen zwischen allen drei Variablen, die sog. totalen Korrelationskoeffizienten zu kennen. Bezeichnet man den Reststickstoff als x , Hämoglobin als y , und Bicarbonat als z , so wären die totalen Korrelationskoeffizienten r_{xy} , r_{xz} und r_{yz} . Die partiellen Korrelationskoeffizienten heißen dann : $r_{xy.z}$, $r_{xz.y}$ und $r_{yz.x}$. Dabei bedeutet z.B. $r_{xy.z}$ die Korrelation zwischen x und y , bei Konstanthaltung von z , also bei Ausschaltung des Einflusses des dritten Faktors. Bleibt der partielle Korrelationskoeffizient $r_{xy.z}$ erhalten, so kann man daraus aussagen , daß die Korrelation zwischen x und y nicht durch Vermittlung des dritten Wertes z zustandekommt. Wird dagegen der partielle Korrelationskoeffizient $r_{xy.z}$ wesentlich kleiner, so muß man annehmen, daß die Beziehung zwischen x und y nur eine Scheinkorrelation ist, die durch Vermittlung der dritten Variablen z zustandekommt .

Die totalen Korrelationskoeffizienten, die für die Ermittlung der partiellen Korrelationskoeffizienten verwendet werden, müssen aus Werten errechnet werden, für die gleichzeitig auch der Wert der dritten Variablen vorhanden ist. Da bei den Korrelationen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff in Tabelle 1 und 2 nicht für jedes Wertepaar Hämoglobin : Reststickstoff auch der zugehörige Wert für Bicarbonat vorhanden war, war es notwendig, erneut einen Korrelationskoeffizienten zwischen Hämoglobin und Reststickstoff zu er-

rechnen, wofür nur die Werte verwendet wurden, für die auch gleichzeitig der Wert Bicarbonat vorhanden war. Daher können die folgenden Korrelationskoeffizienten zwischen Reststickstoff und Hämoglobin etwas von denen in Tabelle 1 und 2 abweichen. Zur übersichtlichen Darstellung der Verhältnisse bei Berechnung der partiellen Korrelationen werden Dreiecke benutzt, an deren Eckpunkte die einzelnen Variablen eingetragen sind. Die im Innern des Dreiecks eingetragenen Zahlen sind die Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die außerhalb des Dreiecks eingetragenen Zahlen sind die partiellen Korrelationskoeffizienten bei Konstanzhaltung der, der entsprechenden Seite gegenüber liegenden Variablen.

Die Abbildung 12 zeigt in der dargelegten Form die Ergebnisse der Berechnung der partiellen Korrelationen bei Glomerulonephritiden, Pyelonephritiden und Nephrosklerosen, wobei auch hier mehrere Untersuchungswerte einzelner Patienten verwendet wurden. Man sieht, daß in allen drei Gruppen bei Konstanzhaltung der Variablen Bicarbonat die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff erhalten bleiben. Lediglich bei den Pyelonephritiden sinkt der Korrelationskoeffizient $r = -0,72$ bei Konstanzhaltung von Bicarbonat auf $r = -0,48$ ab. Die Beziehungen bleiben jedoch wie bei den Glomerulonephritiden mit $P < 0,001$ hoch gesichert. Bei den Nephrosklerosen verbessern sich die Beziehungen, die vorher mit $P < 0,025$ nur auffällig waren und sind nach Konstanzhaltung von Bicarbonat mit $r = -0,42$ und $P < 0,01$ gesichert. Bei Konstanzhaltung des Merkmals Reststickstoff zeigt sich, daß die Korrelationen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat verschwinden. Dies bedeutet also, daß die Korrelation zwischen Hämoglobin und Bicarbonat, wie sie vor Konstanzhaltung des Reststickstoffs bestand, eine Scheinkorrelation war, die dadurch zustande kam, daß auch zwischen Reststickstoff und Bicarbonat eine Korrelation vorliegt, und auf diese Weise durch eine Änderung des Reststickstoffs auch eine Änderung des Bicarbonats erreicht wird.

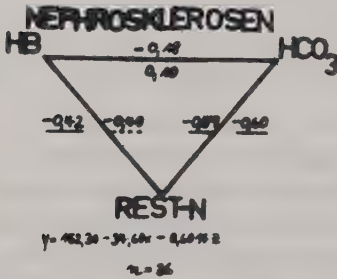
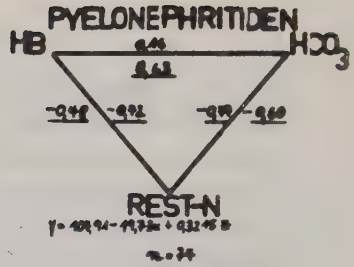
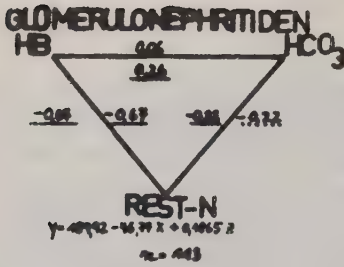
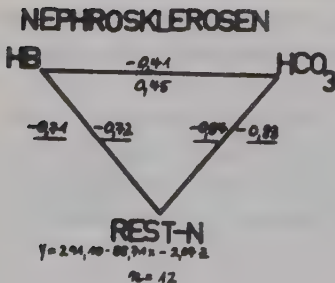
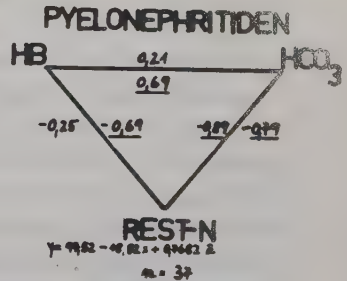
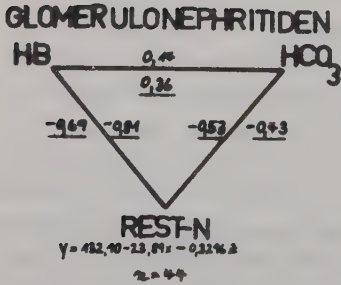


ABB 12



Im Innern der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanzhaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

ABB 13

Faßt man die Variable Hämoglobin als Funktion von Bicarbonat und Reststickstoff gleichzeitig auf, so kann man die partiellen Regressionskoeffizienten berechnen und erhält dann die Formeln, die in Abbildung 12 unter den Dreiecken eingetragen sind. Darin bedeutet : y = Hämoglobin, x = Logarithmus des Reststickstoffs und z = Bicarbonat. Die Formel erlaubt, aus jedem Wert x und z einen Erwartungswert y zu berechnen.

Betrachten wir nun die partiellen Korrelationen, wie sie sich ergeben, wenn nur die Aufnahmewerte eines jeden Patienten berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse zeigt die Abbildung 13. Man ersieht daraus, daß bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen bei Konstanzhaltung von Bicarbonat die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bestehen bleiben. Sie sind bei den Glomerulonephritiden mit $P < 0,001$, bei den Nephrosklerosen mit $P < 0,01$ gesichert. Hält man dagegen den Reststickstoff konstant, so geht bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen die Korrelation zwischen Hämoglobin und Bicarbonat verloren. Bei den Pyelonephritiden lassen sich weder zwischen Hämoglobin und Reststickstoff, noch zwischen Hämoglobin und Bicarbonat die partiellen Korrelationen sichern. Hierin unterscheidet sich also die Gruppe der Pyelonephritiden von den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen, daß bei Konstanzhaltung des Wertes Bicarbonat sich die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Rest - N nicht mehr sichern lassen. Da auch die Korrelation zwischen Hämoglobin und Bicarbonat bei Konstanzhaltung des Reststickstoffs verschwindet, ist daraus zu entnehmen, daß Bicarbonat und Reststickstoff beim Zustandekommen ihrer Beziehungen mit Hämoglobin sich stark gegenseitig beeinflussen. Dafür spricht auch, daß Bicarbonat und Reststickstoff, ebenso bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen, stark miteinander korreliert sind und es auch bei Konstanzhaltung von Hämoglobin bleiben.

Zusammenfassend läßt sich also aus den partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat aussagen, daß die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat zumindestens bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen nur Scheinkorrelationen sind, die dann, wenn der Reststickstoff konstant gehalten wird, verschwinden. Bei den Pyelonephritiden tritt das gleiche Verhalten zwar auch zu Tage, wenn mehrere Werte von einem Patienten verwendet werden (Abb. 12). Wenn man die Berechnungen nur mit den Aufnahmewerte durchführt. (Abb. 13), verschwinden auch die Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin.

5. Beziehungen zwischen Harnsäure und Hämoglobin und die partiellen Korrelationen zum Reststick- stoff ohne Harnsäure .

Zur Frage, inwieweit einzelne Fraktionen des Reststickstoffs mit dem Hämoglobingehalt korreliert sind, muß ich mich auf die Harnsäure beschränken, die aber auch nicht bei allen Patienten bestimmt war. Bestimmungen von Harnstoff und Kreatinin waren nicht durchgeführt.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Harnsäure. Es zeigt sich, daß von den negativen Korrelationskoeffizienten der bei den Pyelonephritiden von $-0,73$ mit $P \leq 0,0005$ hoch gesichert ist. Abbildung 14 ist die entsprechende graphische Darstellung mit der Regressionslinie Y_R . Man sieht, daß - ebenso wie für die Berechnungen der anderen beiden Gruppen - für die Harnsäure der logarithmische Maßstab gewählt wurde,

Tab.5 : Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Harnsäure

	N	M _{Hb} +s	M _{Harnsäure}	r	t	P	Y_R
1.	34	76,79 +16,67	0,90±0,114 8 6 - 14	-0,26	1,45	$\leq 0,10$	
2.	16	68,62 +15,36	0,77±0,234 6 3 - 10	-0,73	5,85	$\leq 0,0005$	$Y_R = 48,31x + 105,94$
3.	15	77,13 +13,82	0,81±0,100 6 5 - 8	-0,51	2,14	$\leq 0,05$	

1.=Glomerulonephritiden

2.=Pyelonephritiden

3.=Nephrosklerosen

Für die Berechnung der Korrelationen zwischen Harnsäure und Hämoglobin wurde von einem Patienten immer nur ein einziges Wertepaar verwendet.

Faßt man die Variable Hämoglobin als Funktion von Bicarbonat und Reststickstoff gleichzeitig auf, so kann man die partiellen Regressionskoeffizienten berechnen und erhält dann die Formeln, die in Abbildung 12 unter den Dreiecken eingetragen sind. Darin bedeutet: y = Hämoglobin, x = Logarithmus des Reststickstoffs und z = Bicarbonat. Die Formel erlaubt, aus jedem Wert x und z einen Erwartungswert y zu berechnen.

Betrachten wir nun die partiellen Korrelationen, wie sie sich ergeben, wenn nur die Aufnahmewerte eines jeden Patienten berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse zeigt die Abbildung 13. Man ersieht daraus, daß bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen bei Konstanzhaltung von Bicarbonat die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bestehen bleiben. Sie sind bei den Glomerulonephritiden mit $P < 0,001$, bei den Nephrosklerosen mit $P < 0,01$ gesichert. Hält man dagegen den Reststickstoff konstant, so geht bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen die Korrelation zwischen Hämoglobin und Bicarbonat verloren. Bei den Pyelonephritiden lassen sich weder zwischen Hämoglobin und Reststickstoff, noch zwischen Hämoglobin und Bicarbonat die partiellen Korrelationen sichern. Hierin unterscheidet sich also die Gruppe der Pyelonephritiden von den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen, daß bei Konstanzhaltung des Wertes Bicarbonat sich die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Rest-N nicht mehr sichern lassen. Da auch die Korrelation zwischen Hämoglobin und Bicarbonat bei Konstanzhaltung des Reststickstoffs verschwindet, ist daraus zu entnehmen, daß Bicarbonat und Reststickstoff beim Zustandekommen ihrer Beziehungen mit Hämoglobin sich stark gegenseitig beeinflussen. Dafür spricht auch, daß Bicarbonat und Reststickstoff, ebenso bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen, stark miteinander korreliert sind und es auch bei Konstanzhaltung von Hämoglobin bleiben.

Zusammenfassend läßt sich also aus den partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat aussagen, daß die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat zumindestens bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen nur Scheinkorrelationen sind, die dann, wenn der Reststickstoff konstant gehalten wird, verschwinden. Bei den Pyelonephritiden tritt das gleiche Verhalten zwar auch zu Tage, wenn mehrere Werte von einem Patienten verwendet werden (Abb. 12). Wenn man die Berechnungen nur mit den Aufnahmewerte durchführt. (Abb. 13), verschwinden auch die Beziehungen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin.

5. Beziehungen zwischen Harnsäure und Hämoglobin und die partiellen Korrelationen zum Reststick- stoff ohne Harnsäure .

Zur Frage, inwieweit einzelne Fraktionen des Reststickstoffs mit dem Hämoglobingehalt korreliert sind, muß ich mich auf die Harnsäure beschränken, die aber auch nicht bei allen Patienten bestimmt war. Bestimmungen von Harnstoff und Kreatinin waren nicht durchgeführt.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Harnsäure. Es zeigt sich, daß von den negativen Korrelationskoeffizienten der bei den Pyelonephritiden von $-0,73$ mit $P \leq 0,0005$ hoch gesichert ist. Abbildung 14 ist die entsprechende graphische Darstellung mit der Regressionslinie Y_R . Man sieht, daß - ebenso wie für die Berechnungen der anderen beiden Gruppen - für die Harnsäure der logarithmische Maßstab gewählt wurde,

Tab.5 : Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Harnsäure

	N	M _{Hb} +s -s	M _{lgHarnsäure}	r	t	P	Y_R
1.	34	76,79 +16,67	0,90±0,114 8 6 - 14	-0,26	1,45	$\leq 0,10$	
2.	16	68,62 +15,36	0,77±0,234 6 3 - 10	-0,73	5,85	$\leq 0,0005$	$Y_R = 48,31x + 105,94$
3.	15	77,13 +13,82	0,81±0,100 6 5 - 8	-0,51	2,14	$\leq 0,05$	

1.=Glomerulonephritiden

2.=Pyelonephritiden

3.=Nephrosklerosen

Für die Berechnung der Korrelationen zwischen Harnsäure und Hämoglobin wurde von einem Patienten immer nur ein einziges Wertepaar verwendet.

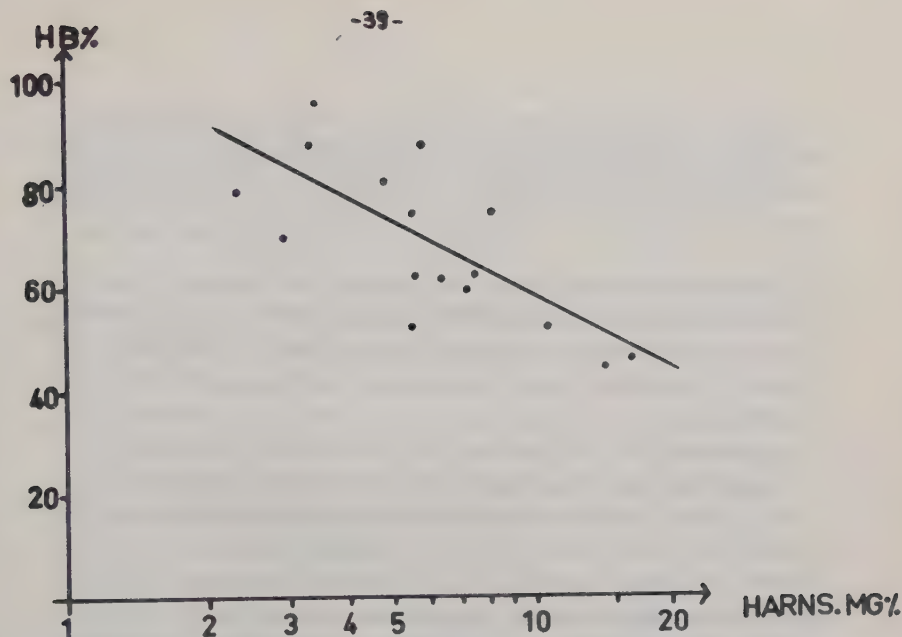
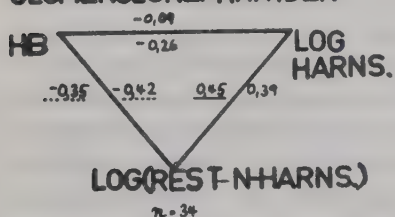
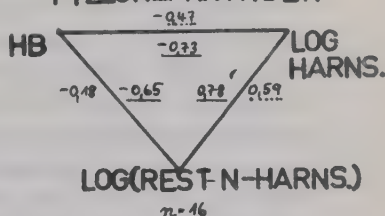


ABB. 14

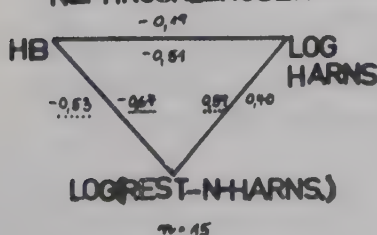
GLOMERULONEPHRITIDEN



PYELONEPHRITIDEN



NEPHROSKLEROTEN



$$y = 46,25 - 9,44x - 38,24z$$

Im Innern der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanthaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

ABB. 15

da dadurch eine weitgehend lineare Regression zu erreichen war. Bei den Nephrosklerosen ist der Korrelationskoeffizient von $-0,51$ auf Grund der kleinen Fallzahl nur auffällig. Bei den Glomerulonephritiden läßt sich die Korrelation nicht sichern.

Um den Einfluß der Harnsäure auf das Zustandekommen der Korrelation zwischen Reststickstoff und Hämoglobin zu prüfen, wurden die partiellen Korrelationen zwischen diesen drei Variablen berechnet. Dabei muß, da die Harnsäure ja ein Bestandteil des Reststickstoffs ist, von diesem jeweils der Wert der Harnsäure abgezogen werden. Die so erhaltenen Korrelationen sind auf der Abbildung 15 in Dreiecke eingetragen. Die totalen Korrelationen, die im Innern der Dreiecke stehen, sind zwischen Hämoglobin und Logarithmus (Reststickstoff minus Harnsäure) mit $P < 0,01$ bei allen drei Gruppen gesichert. Die zwischen Hämoglobin und Logarithmus Harnsäure sind die gleichen wie in Tabelle 5. Zwischen Logarithmus Harnsäure und Logarithmus (Reststickstoff minus Harnsäure) sind die totalen Korrelationen bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden mit $P < 0,01$ gesichert, bei den Nephrosklerosen mit $P < 0,05$ auffällig. Hält man Reststickstoff minus Harnsäure konstant, so sind bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen die Korrelationen zwischen Harnsäure und Hämoglobin nicht gesichert, bei den Pyelonephritiden ist sie mit $r = -0,47$ und $P < 0,05$ noch auffällig. Bemerkenswert ist, daß bei Konstanzhaltung der Harnsäure die partiellen Korrelationen zwischen Reststickstoff minus Harnsäure und Hämoglobin bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen mit $r = -0,35$ bzw. $-0,53$ und $P < 0,05$ nur noch auffällig sind, bei den Pyelonephritiden jedoch nicht mehr nachweisbar sind. Dieses Verhalten der Pyelonephritiden ähnelt dem ihrer partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat. Man könnte erwägen, daß zumindestens bei den Pyelonephritiden die Beziehung zwischen Reststickstoff minus Harnsäure u. Hb. nur eine Scheinkorrelation ist, die durch den Einfluß der Harnsäure zustande kommt und daß die Korrelation zwischen Hämoglobin und Harnsäure oder einer anderen Substanz, deren Konzentration der der Harnsäure parallel geht, als primär zu betrachten ist.

Jedoch ist es wegen der geringen Anzahl an Werten nicht erlaubt eine solche Aussage zu treffen, da sich überdies die partielle Korrelation zwischen Hämoglobin und Harnsäure nur noch als auf - fällig und keineswegs gesichert erweist.

In Abbildung 15 ist bei den Pyelonephritiden die Regressionsgleichung für y = Hämoglobin als Funktion von x = Logarithmus Reststickstoff und z = Logarithmus Harnsäure eingetragen.

6. Beziehungen zwischen den Xanthoproteinen und Hämoglobin und deren partiellen Korrelationen zum Reststickstoff.

Mit der Xanthoproteinreaktion nach Becher werden Darmfäulnisprodukte erfaßt, Phenolabkömmlinge, die nach Becher besonders im dritten Stadium der Nephritis im Serum ansteigen. Ihr Verhalten zum Hämoglobin wird bei 25 Patienten untersucht. Bei der Mehrzahl handelt es sich um Glomerulonephritiden, fünf Werte stammen von Patienten mit Pyelonephritiden, zwei Werte von Patienten mit Nephrosklerosen. Die Zusammenhänge sind in Abbildung 16 graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse der Logarithmus der Xanthoproteine aufgetragen ist. Die eingezeichnete Gerade ist die Regressionslinie Y_R . Die Normalwerte für die Xanthoproteinreaktion werden allgemein mit 15 bis 30 Einheiten angegeben. In Tabelle 6 sind die statistischen Berechnungen zusammengestellt.

Tab.6 : Beziehungen zwischen Xanthoproteinen und Hämoglobin.

N	M_{Hb} +s -s	$M_{lgXanthoprot}$	r	t	P	Y_R
25	74,84 +15,17 -15,17	1,46+0,2020 29 18 - 46	-0,71	4,85	0,0005	$Y_R = -53,43x + 152,84$

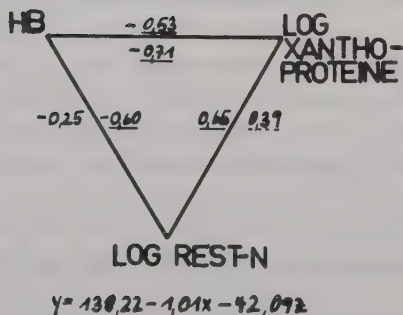
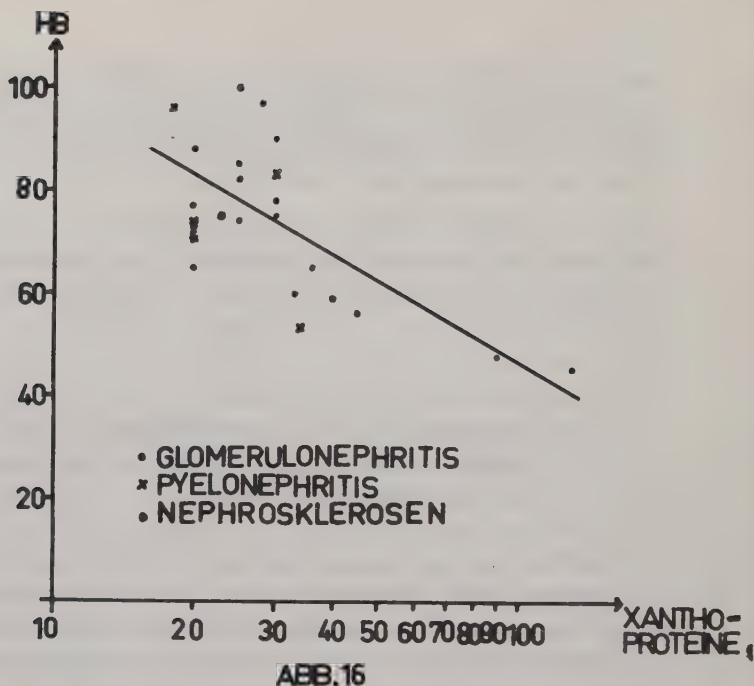


ABB.17

Im Innern der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanthaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

Man sieht, daß mit $r=-0,71$ eine ziemlich enge negative Korrelation besteht und daß die Irrtumswahrscheinlichkeit mit $P \leq 0,0005$ sehr gering ist, so daß die Zusammenhänge als gesichert angenommen werden können.

Betrachten wir nun die partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Xanthoproteinen und Reststickstoff. Sie sind in Abbildung 17 veranschaulicht. Man sieht, daß vor Konstanthaltung einer Variablen auch zwischen Hämoglobin und Reststickstoff negative Korrelationen bestehen, die mit $P \leq 0,0025$ als gesichert gelten müssen. Von den partiellen Korrelationen je - doch, bleibt nur die zwischen Hämoglobin und Xanthoproteinen erhalten, die zwar gegenüber der totalen Korrelation etwas abgeschwächt ist, aber mit $r=-0,53$ und $P \leq 0,005$ noch gesichert ist.

Die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff können nach Konstanthaltung der Xanthoproteine mit $r=-0,25$ und $P \leq 0,15$ nicht mehr als auffällig betrachtet werden, während sie zwischen Xanthoproteinen und Reststickstoff bei Konstanthaltung von Hämoglobin mit $r=0,39$ und $P \leq 0,05$ noch auffällig sind.

Nach den Ergebnissen dieser partiellen Korrelationen ist es denkbar, daß die Korrelation zwischen Hämoglobin und Reststickstoff nur eine Scheinkorrelation ist, während die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Xanthoproteinen primärer Natur sind.

Die Gleichung in Abbildung 17 ist die Regressionsgleichung für y = Hämoglobin als Funktion von x = Logarithmus des Reststickstoffs und z = Logarithmus der Xanthoproteine.

7. Beziehungen zwischen Phenolrotausscheidung und Hämoglobin , sowie deren partiellen Korrelationen zum Reststickstoff .

Die Phenolrotprobe ist eine Nierenfunktionsprobe, die insbesondere über die Leistung des tubulären Systems Auskunft gibt . Da man die Bildungsstätte des Erythropoetins u.a.in den Tubuli vermutet, verdient die Frage, ob zwischen der Höhe der Phenolrot - ausscheidung und dem Grad der Anämie eine Beziehung besteht , besondere Aufmerksamkeit .

In Abbildung 18 sind die Zusammenhänge bei 34 Fällen mit Glomerulonephritiden, in Abbildung 19 bei 31 Fällen mit Pyelo - nephritiden mitsamt der Regressionslinie Y_R graphisch darge - stellt. Die zugehörigen statistischen Berechnungsergebnisse sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Daraus ist zu entnehmen, daß für beide Krankheitsgruppen positive Korrelationen zwischen der Phenolrotausscheidung und dem Hämoglobingehalt bestehen . Bei den Pyelonephritiden sind die Beziehungen etwas enger als bei den Glomerulonephritiden . Jedoch läßt sich der Unterschied bei Prüfung beider Korrelationskoeffizienten statistisch nicht sichern.

Betrachtet man sich die Mittelwerte, so fällt auf, daß bei ungefähr gleichem Mittelwert für Hämoglobin (87 bzw.90%) , die

Tab.7 : Beziehungen zwischen Phenolrotausscheidung und Hämoglobingehalt.

	N	$M_{Hb} (\%)$ $\pm s$	$M_{Phen.}$ $\pm s (\%)$	r	t	P	Y_R und X_R
1.	34	87,17 $\pm 14,32$	10,15 $\pm 10,86$	0,37	2,18	0,025	$Y_R = 0,48x + 82,28$ $X_R = 0,28y - 14,00$
2.	31	90,00 $\pm 13,42$	18,49 $\pm 11,87$	0,48	2,72	0,01	$Y_R = 0,54x + 79,95$ $X_R = 0,43y - 19,84$

1.= Glomerulonephritiden 2.= Pyelonephritiden

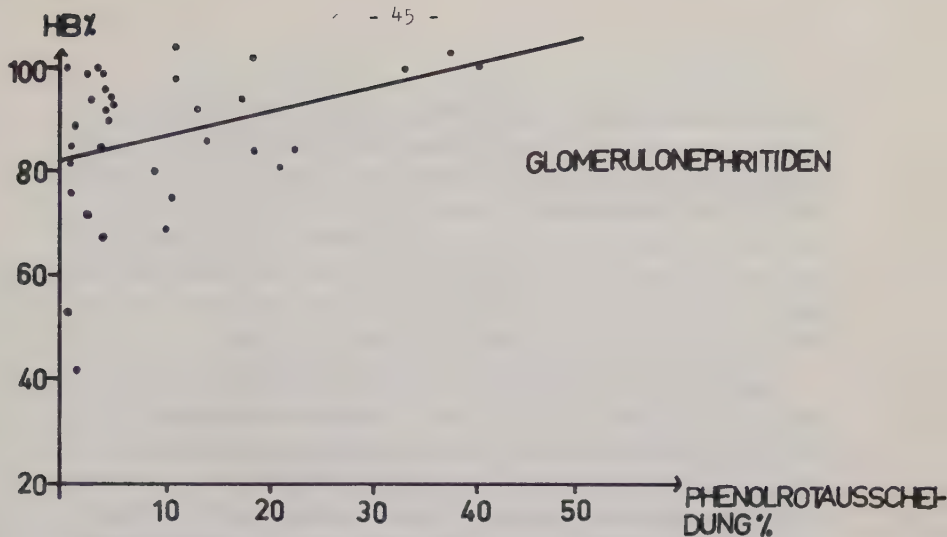


ABB.18

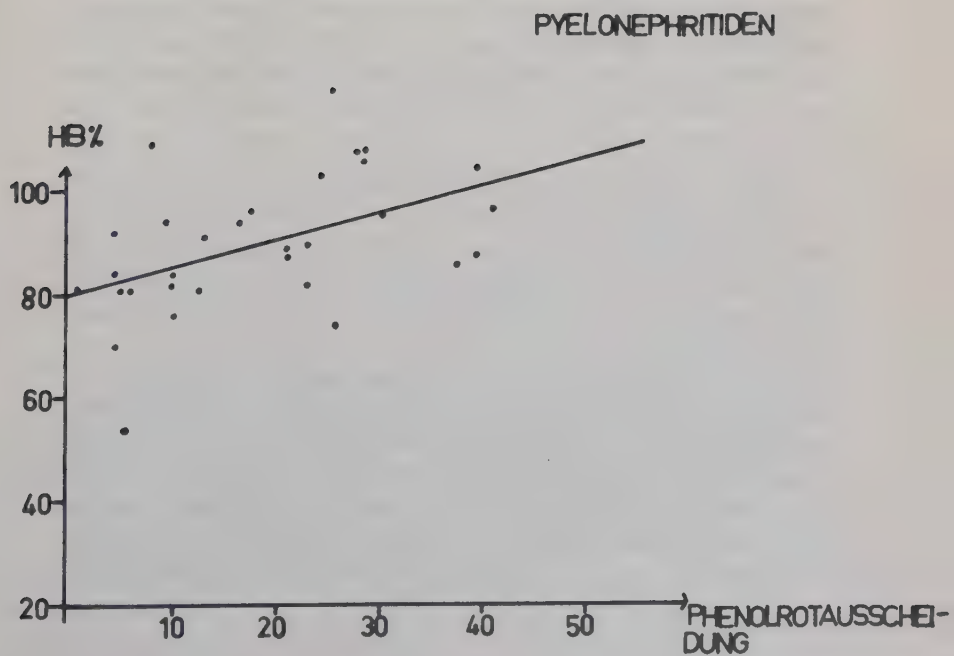


ABB.19

Mittelwerte für die Phenolrotausscheidung bei den Glomerulonephritiden mit 10,15% und bei den Pyelonephritiden mit 18,49% ziemlich stark voneinander abweichen. Der Unterschied ließ sich im t - Test statistisch sichern. Also ist die Phenolrotausscheidung bei den Glomerulonephritiden stärker eingeschränkt als bei den Pyelonephritiden, obwohl man gerade das umgekehrte Verhalten erwarten sollte. Die Phenolrotausscheidung bei intakter Nierenfunktion beträgt 35 bis 40 % nach 15 Minuten.

Die Berechnung der partiellen Korrelationen wurde vorgenommen zur Klärung der Frage, ob die Phenolrotausscheidung, also eine Tubulusfunktion, besser geeignet sei als Kriterium für den Hämoglobinabfall als der Reststickstoffanstieg, der ja weitgehend von der glomerulären Funktion abhängig ist, obwohl natürlich eine Schädigung des Glomerulum auch eine Beeinträchtigung der Funktion des zugehörigen Tubulus nach sich zieht. Außerdem könnte man erwarten, daß, wäre der Hämoglobinabfall ursächlich durch eine Läsion der Tubulusfunktion und durch verminderte Abgabe von Erythropoetin bedingt, bei Konstanzhaltung der Variablen Phenolrot sich die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff als Scheinkorrelation erweisen und daß umgekehrt bei Konstanzhaltung des Reststickstoffs die partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin und Phenolrotausscheidung erhalten bleiben.

Betrachtet man sich nun die Darstellung der partiellen Korrelationen in Abbildung 20 (S.24!), so sieht man, daß bei Konstanzhaltung des Reststickstoffs die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Phenolrotausscheidung verloren gehen. Die totalen Korrelationen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff sind bei den Pyelonephritiden mit $r=0,60$ und $P\ 0,0005$, bei den Glomerulonephritiden mit $r=-0,40$ und $P\ 0,01$ gesichert. Ihre partiellen Korrelationen, die sich bei Konstanzhaltung der Phenolrotausscheidung ergeben, lassen sich bei den Pyelonephritiden mit $P\ 0,0125$ gerade noch sichern, bei den Glomerulonephritiden mit $P\ 0,10$ nicht mehr. Zwischen Phenolrotausscheidung und Reststickstoff sind sowohl die totalen, als auch die partiellen Korrelationen mit $P\ 0,0005$ gesichert.

Nach diesen Berechnungen scheint es also, daß zumindestens bei den Pyelonephritiden, die Korrelationen zwischen Hämoglobin und Phenolrotausscheidung nur Scheinkorrelationen sind, die durch Verbindung mit der dritten Variablen, dem Reststickstoff zustande kommen.

8. Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Clearancewerten.

Mit Hilfe der Clearancemethoden kann man sich über einige wesentliche Partialfunktionen der Niere ein Bild verschaffen. So informiert die Inulinclearance (C_{In}) über die Glomerulumfiltratmenge, die PAH - Clearance (C_{PAH}) über die Durchblutungsgröße der Niere, den effektiven renalen Plasma - durchfluß. Aus der PAH - Clearance mit hohem Plasmaspiegel kann man sich eine Aussage über die maximale tubuläre Sekretion errechnen (T_{mPAH}). Schließlich erhält man aus der PAH - Clearance und der Inulin - Clearance die Filtratfraktion, d. h. den durch die Glomerula abfiltrierten Anteil der die Niere durchströmenden Plasmamenge. Da die Clearanceuntersuchungen derart differenzierte Angaben über die Partialfunktionen der Niere zulassen, ist es von großem Interesse ihre Beziehungen zum Hämoglobingehalt bei renalen Erkrankungen zu prüfen, zumal derartige Untersuchungen noch in keiner Arbeit über nephrogene Anämien angestellt wurden.

In Tabelle 8 sind die Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Clearancewerten aufgestellt. Die Berechnungen wurden für Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden getrennt durchgeführt. Zu einer dritten Gruppe wurden als nichtentzündliche Nierenkrankheiten 4 Nephrosklerosen und 3 Nephrosen zusammengefaßt. Bei dieser dritten Gruppe wurden die Berechnungen mit dem Logarithmus der Clearancewerte durchgeführt.

Tab.8 . Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Clearancewerten

1. Glomerulonephritiden. N = 18

	M_{Hb} +s (%)	M_{Cl} +s $\frac{cm^3}{min}$	r	t	P	
Hb :	83,72	38,61	0,27	1,12	0,15	
$C_{In.}$	+15,72	+26,44				
Hb :	83,72	258,38	0,06	0,24	0,45	
C_{PAH}	+15,72	+168,75				
Hb :	86,38	30,68	0,24	0,62	0,30	N = 8
T_{mPAH}	+14,42	+21,49				

2. Pyelonephritiden. N = 7

Hb :	99,71	57,28	0,53	1,40	0,15	
C_{In}	+12,29	+10,04				
Hb :	99,71	250,42	0,26	0,60	0,30	
C_{PAH}	+12,29	+ 62,83				

3. Nicht entzündliche Nierenerkrankungen. N = 7
(Nephrosklerosen und Nephrosen)

	M_{Hb} +s (%)	M_{lGCl}	r	t	P	Y_R
Hb :	90,29	1,68±0,31				
Log C_{In}	+16,40	48 23 - 98	0,90	4,60	0,005	$Y_R=46,18x + 12,71$
Hb :	90,29	2,32±0,25				
Log C_{PAH}	+16,40	210 118 - 373	0,95	6,88	0,0005	$Y_R=62,26x - 54,15$

Wie man aus der Tabelle 8 ersieht, sind weder bei den Glomerulonephritiden, noch bei den Pyelonephritiden gesicherte Beziehungen zwischen Hämoglobin und den Clearancewerten vorhanden. Lediglich bei den Pyelonephritiden besteht zwischen Hämoglobin und der Inulinclearance ein relativ hoher Korrelationskoeffizient von $r = 0,53$, der sich jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sichern läßt.

Um so erstaunlicher sind die Zusammenhänge bei den nicht-entzündlichen Nierenerkrankungen. Hier sind die Beziehungen zwischen Hämoglobin und der Inulinclearance mit $r = 0,90$ und $P' 0,005$, zwischen Hämoglobin und der PAH-Clearance mit $r = 0,95$ und $P' 0,0005$ hoch gesichert. Die Abbildungen 21 und 22 zeigen diese Zusammenhänge bei den nichtentzündlichen Nierenerkrankungen in graphischer Darstellung mit eingetragener Regressionslinie Y_R . Auf der Abszisse wurden die Clearancewerte in den logarithmischen Maßstab transformiert.

Betrachtet man sich in Tabelle 8 die Clearancemittelwerte, so sieht man, daß sowohl die Werte für die Inulinclearance, als auch für die PAH-Clearance gegenüber der Norm stark herabgesetzt sind, obwohl die Mittelwerte für Hämoglobin -außer bei den Glomerulonephritiden- noch keine Anämie anzeigen. So ist bei den Pyelonephritiden mit einem mittleren Hämoglobingehalt von 100 % sowohl die Inulinclearance, als auch die PAH-Clearance auf weit mehr als die Hälfte eingeschränkt. Bei den Glomerulonephritiden mit einem mittleren Hämoglobingehalt von 84 %, ist die Inulinclearance etwas stärker eingeschränkt als bei den Pyelonephritiden und ist mit 39 cm^3 pro Minute auf gut ein Drittel der Norm reduziert. Andeutungsweise sieht man daran, daß bei den Glomerulonephritiden die Glomeruli, in denen Filtrationsarbeit geleistet wird, stärker in Mitleidenschaft gezogen sind. Mit dem t-Test läßt sich jedoch zwischen Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden kein Unterschied sichern, weder im mittleren Hämoglobingehalt noch in den Clearancewerten. Bei den nichtentzündlichen Nierenerkrankungen, bei denen der mittlere Hämoglobingehalt 90, % beträgt, ist sowohl die Inulin-, als auch die PAH-Clearance auf

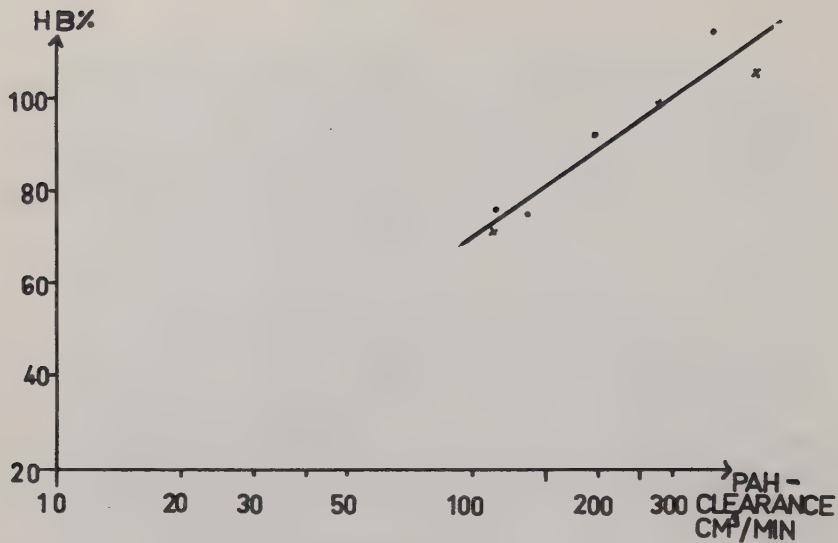


ABB.21

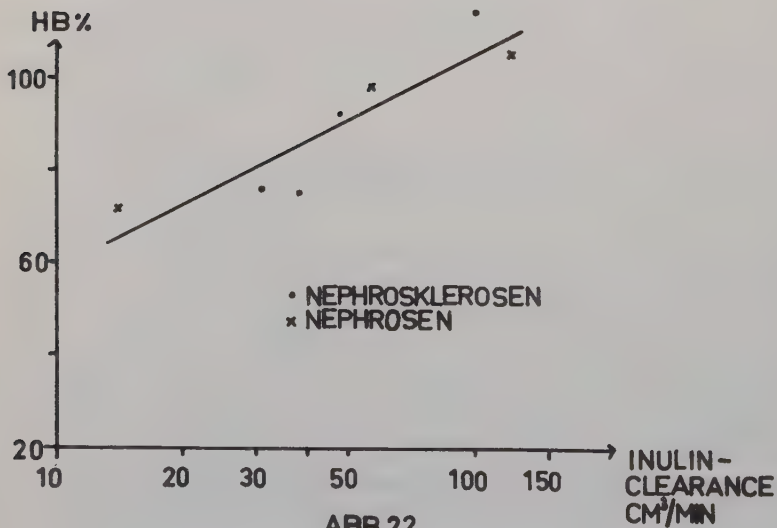


ABB.22

etwa ein Drittel der Norm herabgesetzt.

Berechnet man aus den Clearancemittelwerten die Filtratfraktion, so ist diese bei den Glomerulonephritiden mit 15 % um ein Viertel herabgesetzt, bei den Pyelonephritiden und nichtentzündlichen Erkrankungen mit jeweils 23 % leicht erhöht. Auch daran sieht man, daß bei den Glomerulonephritiden besonders die Filtrationsarbeit erschwert ist.

Aus den Mittelwerten der Inulinclearance und PAH-Clearance kann man den Schluß ziehen, daß sowohl die Nierendurchblutung als auch die Glomerulumfiltratmenge auf mindestens ein Drittel der Norm herabgesetzt sein müssen, bevor sich eine Erniedrigung der Hämoglobinwerte bemerkbar macht.

Das Verhalten der nichtentzündlichen Nierenerkrankungen scheint zu beweisen, daß der Hämoglobingehalt bei den nephrogenen Anämien von der Nierenfunktion im weitesten Sinne abhängig ist. Diese wiederum scheint bei den nichtentzündlichen Nierenkrankheiten ausschließlich eine Funktion der Durchblutungsgröße zu sein. Dies kann man sich insbesondere bei den Nephrosklerosen gut vorstellen, da sich ja bei ihnen das pathologische Geschehen an den mittleren und kleinen Nierenarterien abspielt und zu einer Einengung der Strombahn führt.

Sicher wäre es lohnend, die Zusammenhänge zwischen Hämoglobin und Clearancewerten an einem größeren Patientengut zu überprüfen und vor allen Dingen festzustellen, ob die engen Beziehungen bei den nichtentzündlichen Nierenerkrankungen sich auch nach Trennung von Nephrosen und Nephrosklerosen ergeben. Vielleicht könnten derartige Untersuchungen weiteres Licht auf die Ätiologie der nephrogenen Anämien werfen und zu deren Klärung beitragen. Da meinen Berechnungen ein zu kleines Krankengut zugrunde lag, das sich außerdem bei den nichtentzündlichen Nierenkrankheiten aus zwei Gruppen zusammensetzt, ist es nicht erlaubt, daraus irgend welche bindenden Schlüsse zu ziehen.

9a. Zusammenhänge zwischen Erythroblasten, Hämoglobin, Reststickstoff, Bicarbonat, Eisen und Reticulozyten.

Bei insgesamt 26 Patienten, die sich aus 14 mit Glomerulonephritis, 10 mit Pyelonephritis, einem mit Nephrosklerose und einem mit Amyloidschrumpfnieren zusammensetzten, war eine Sternaipunktion durchgeführt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Knochenmarksbefunde. Die Differenzierung der Sternalpunktate erfolgte nach Rohr, d.h. Erythroblasten und Reticulumzellen werden auf 100 Zellen der myeloischen Reihe inkl. Lymphozyten bezogen. Rohr fand bei 10 Gesunden einen Mittelwert von 30 Erythroblasten bei einer Streuung von 13,4 bis 43. Von einer herabgesetzten Erythropoese spricht man allgemein, wenn die Erythroblastenzahl weniger als 20 beträgt, von einer gesteigerten bei mehr als 40. Man sieht, daß bei den meisten Patienten mehr oder weniger starke Anämien bestanden und daß der Reststickstoff im Serum fast bei allen stark erhöht ist. Bei den Patienten mit der Nummer 1 bis 8 ist die Gesamtzahl der Erythroblasten vermindert, bei Nummer 9 bis 22 normal und bei Nummer 23 bis 26 erhöht. Bei allen Patienten mit hypoplastischem Knochenmarksbefund, außer bei Nummer 6, lag der Reststickstoff über 250 mg%. Jedoch lag bei den Patienten mit normalem Knochenmarksbefund der Reststickstoff nicht immer unter 250 mg%. Eine Ausnahme davon machen die Patienten mit der Nummer 9 und 12. Bei allen anderen Patienten aber lag der Reststickstoffspiegel meist weit unter 200 mg%. Es scheint mir bemerkenswert, daß bei den Patienten mit normalem Knochenmarksbefund durchweg eine sehr stark ausgeprägte Anämie zu finden war. Insofern könnte man bei ihnen eine reaktive Steigerung der Erythropoese erwarten, welche jedoch vermißt wird. Deshalb kann man in diesen Fällen vielleicht von einer relativen Hypoplasie des roten Markanteils sprechen.

Tab. 9

Lfd. Nr.	Pro-ery	Mak-robl	Normoblasten			Ges.	Hb%	Eryz	Reti	Rest	HCO ₂	Fe
			bas.	poly	oxy.			MM	tic.	mg%	mval/l	%
1.	0	0	0	1,5	3,5	5,0	75	3,51	3	362	2,5	271
2.	0,5	0	0	0,5	4,5	5,5	29	1,55	2	285	8,5	217
3.	0	0	0	5,5	2,5	8,0	50	2,90		397	20,5	
4.	0	0	0	6,0	3,0	9,0	50	2,51		383	0,0	306
5.	0,5	0,5	0,5	7,0	2,5	11,0	38	1,91	10	290	15,0	
6.	0,5	2,0	0	3,0	12,5	18,0	65	3,36	2	84	25,0	
7.	0	1,5	4,0	8,0	5,5	19,0	59	3,48		256	22,0	
8.	2,0	0	4,0	4,0	10,0	20,0	50	2,50	4	256	12,0	94
9.	0	0	3,0	11,0	8,5	22,5	59	2,76	25	290	20,0	
10.	0,5	1,5	2,5	4,5	14,5	23,0	65	3,20	3	136		
11.	1,0	2,5	0,5	12,0	8,0	24,0	65	3,36	7	115	15,5	
12.	0	0	3,5	2,5	18,0	24,0	55	2,00		412	14,3	181
13.	2,5	2,5	3,0	7,5	11,0	26,5	54	3,08		66	18,3	108
14.	1,5	4,0	3,5	9,0	9,5	27,5	75	3,85		60	21,5	115
15.	1,0	0	1,5	8,5	16,5	27,5	49	2,45	12	91	20,0	57
16.	2,5	2,5	2,0	10,0	11,0	28,0	73	3,70	14	62	24,5	
17.	0,5	3,0	5,0	10,0	10,0	28,5	103	5,06	11	38	24,0	
18.	0,5	0	2,5	5,5	20,0	28,5	67	2,95	8	132	21,5	87
19.	0	2,0	6,0	6,0	15,0	29,0	89	4,40	10	58		114
20.	0,5	0	2,5	8,0	22,0	33,0	80	4,07	1	90	17,5	
21.						34,0	53	2,91	1	171	29,2	106
22.	0	2,0	8,5	9,0	20,0	39,5	86	4,90	5	49	21,0	
23.	0,5	0	6,0	16,0	28,0	50,5	54	3,00		96	28,2	
24.	1,0	6,0	11,5	12,5	19,5	50,5	63	2,71		114	28,0	137
25.						58,0	34	1,42		232	12,0	128
26.	0,5	1,0	10,0	27,5	24,0	63,0	50	2,48	5	178	17,0	79

Von Interesse dürften die Korrelationen zwischen Erythroblasten und peripheren Blutbefunden sein. Bei diesen Berechnungen, die in Tabelle 10 zusammengestellt sind, wurde auf eine Trennung zwischen Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden verzichtet. Es wäre jedoch sinnvoll und aufschlußreicher, wenn bei entsprechend großem Patientengut die Trennung in verschiedene Erkrankungen aufrecht erhalten würde. In Tabelle 10 sind die Angaben für Hämoglobin in %, für Reststickstoff in mg%, für Bicarbonat in mval/l. und für Eisen in gamma% gemacht.

Aus der Tabelle 10 kann man entnehmen, daß zwischen Erythroblasten und Reststickstoff eine negative Korrelation besteht, welche mit $P' 0,01$ gesichert ist und daß eine solche auch zwischen Erythroblasten und Eisen als gesichert angesehen werden kann. Während zwischen Erythroblasten und Bicarbonat die Zusammenhänge als auffällig angesehen werden müssen, sind zwischen Erythroblasten und Hämoglobin, sowie zwischen Erythroblasten und

Tab. 10

	N	M_{Eb} $\pm s$	M $\pm s$	r	t	P	Y_R und X_R
Eb : Hb	26	27,42 $\pm 15,16$	61,15 $\pm 17,05$	0,06	0,29	0,40	$Y_R = 0,07x + 59,36$ $X_R = 0,05y + 24,28$
Eb : Rest-N	26	27,42 $\pm 15,16$	183,50 $\pm 119,25$	-0,49	2,75	0,01	$Y_R = -3,84x + 288,79$ $X_R = -0,06y + 38,82$
Eb : HCO_3	24	27,54 $\pm 15,78$	18,25 $\pm 7,45$	0,45	2,36	0,025	$Y_R = 0,21x + 12,41$ $X_R = 0,95y + 10,20$
Eb : Eisen	14	29,14 $\pm 17,83$	142,85 $\pm 74,09$	-0,61	2,66	0,0125	$Y_R = -2,53x + 216,57$ $X_R = -0,15y + 50,07$
Eb : Retic.	17	25,88 $\pm 13,42$	23524 ± 30629	0,23	0,90	0,475	

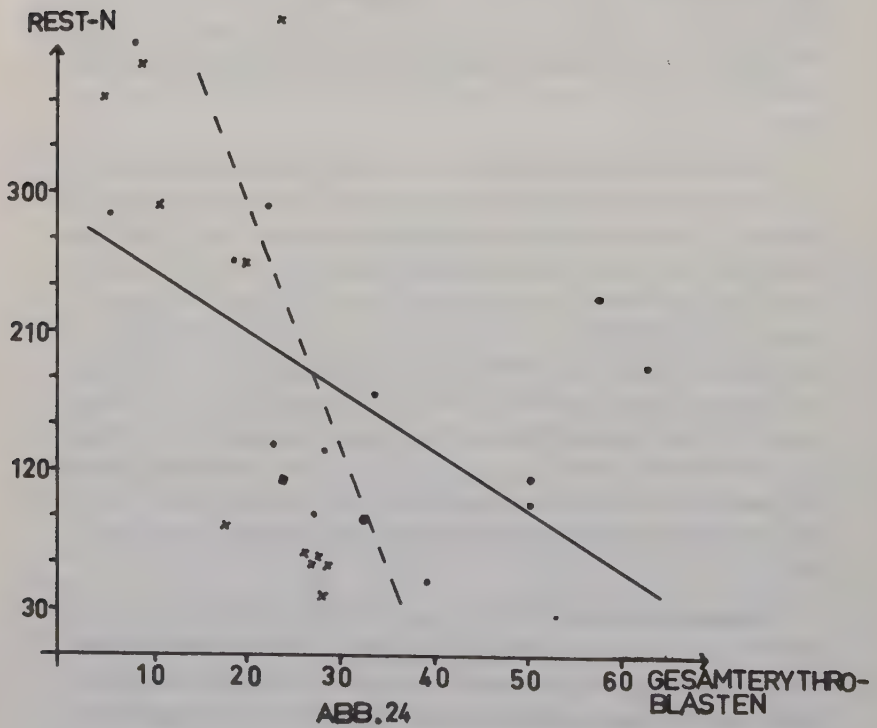
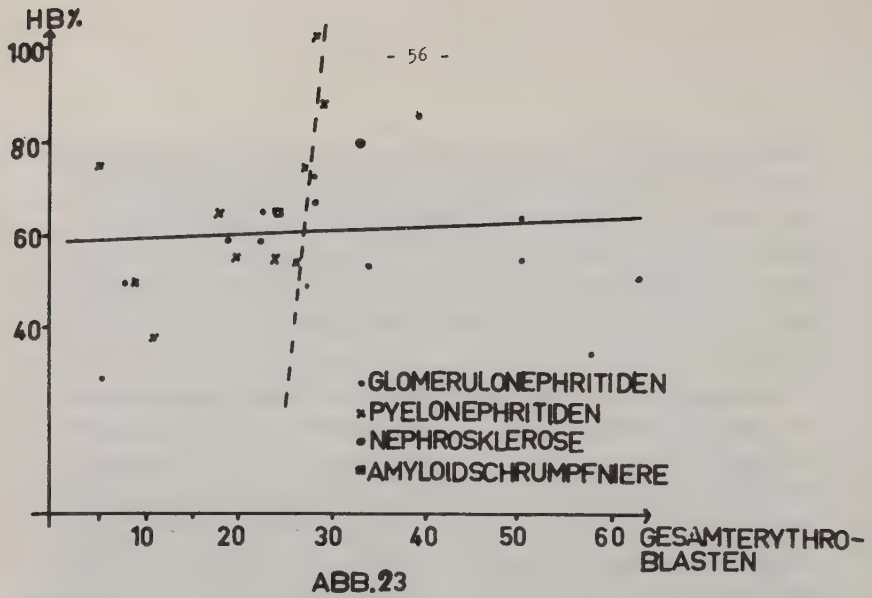
Eb = Erythroblasten Die Spalte M bedeutet Mittelwert der Variablen, mit der die Erythroblasten in Beziehung gesetzt sind.

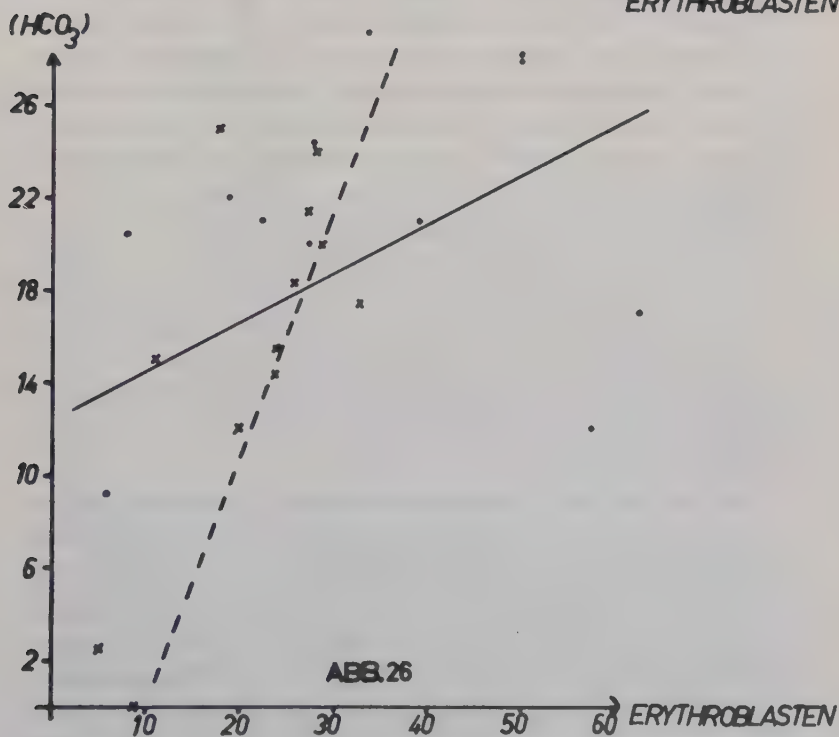
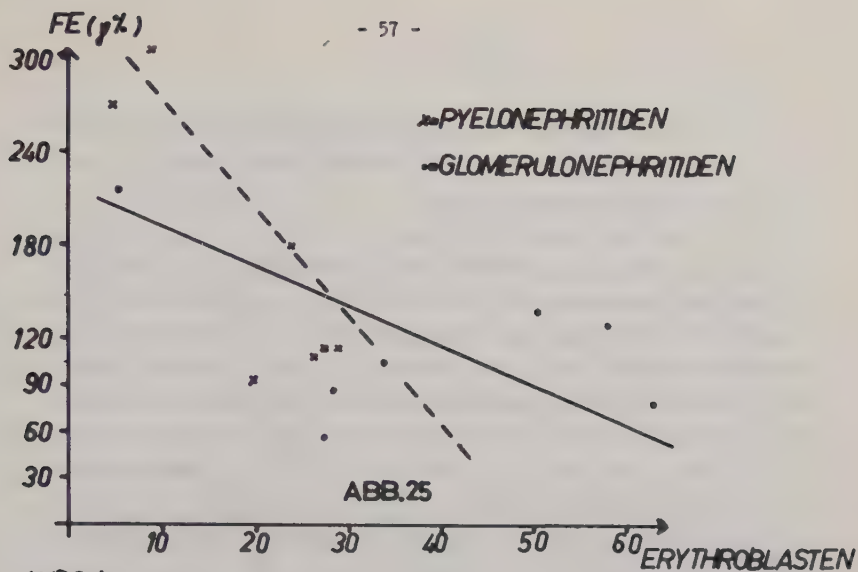
Reticulozyten keine Zusammenhänge mehr erkennbar . Die Abbildungen 23 bis 26 sind die der Tabelle 10 zugehörigen graphischen Darstellungen . In ihnen ist die Regressionslinie Y_R als ausgezogene Linie, X_R als gestrichelte Linie eingezeichnet . Aus ihrer Lage sieht man in Abbildung 23 deutlich, daß zwischen Hämoglobin und Erythroblasten keine Zusammenhänge mehr zu erkennen sind .

Betrachtet man sich in Tabelle 10 die Mittelwerte, so sieht man, daß mit einem mittleren Hämoglobinwert von 61 % und einer Streuung von 54 % bis 78 % , bei der Mehrzahl der sternalpunkt - tierten Patienten eine starke Anämie bestand. Der Durchschnittswert für die Erythroblasten jedoch ist mit 27,42 durchaus normal. Der Reststickstoffspiegel beträgt im Durchschnitt 184 mg% , ist also sehr stark erhöht. Der Durchschnittswert für Bicarbonat ist mit 18,25 mval/l nur leicht erniedrigt. Bei den 14 Fällen, bei denen gleichzeitig das Eisen im Serum bestimmt war, ist der durchschnittliche Serumeisenspiegel mit 143 gamma% leicht erhöht.

Die Reticulozytenangaben sind absolute Zahlen, errechnet aus den Promilleangaben durch Multiplikation mit den Erythrozyten in Tausend. Die normalen Reticulozytenwerte werden mit 5 bis 10% angegeben. Nimmt man als normale Erythrozytenwerte 4,5 bis 5 Millionen, so bewegen sich die normalen absoluten Reticulozytenwerte zwischen 22 500 und 50 000 pro mm³ . In der Tabelle 10 liegt der Durchschnittswert für Reticulozyten mit 23 500 an der unteren Grenze der Norm. Der zugehörige mittlere Hämoglobinwert (nicht in der Tabelle angegeben) beträgt 65 % , zeigt also eine starke Anämie an. In dieser Hinsicht müssen die Reticulozytenwerte als relativ erniedrigt gelten, da bei einer so starken Anämie eine ausgesprochene Reticulozytose zu erwarten wäre.

Zusammenfassend soll noch einmal herausgestellt werden, daß zwischen Erythroblasten und Reststickstoff eine gesicherte negative Korrelation besteht, zwischen Erythroblasten und Hämoglobin jedoch nicht. Zwischen Erythroblasten einerseits und Bicarbonat und Eisen andererseits sind die Beziehungen auffällig, zwischen Erythroblasten und Reticulozyten nicht nachweisbar.





9b. Die partiellen Korrelationen zwischen Erythroblasten, Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat :

Zur Ermittlung der partiellen Korrelationen zwischen vier Variablen, müssen zuerst aus den totalen Korrelationskoeffizienten die Korrelationen bei Konstanthaltung je einer Variablen berechnet werden, so daß man hieraus 12 partielle Korrelationskoeffizienten erhält. Aus diesen 12, bei Konstanthaltung einer Variablen gewonnenen Korrelationskoeffizienten, kann man durch Konstanthaltung einer weiteren Variablen 6 partielle Korrelationskoeffizienten errechnen, die dann angeben, welche Beziehungen zwischen zwei Veränderlichen bestehen, wenn man die andern beiden rechnerisch ausschaltet.

Die Abbildung 27 veranschaulicht in der bekannten Form die partiellen Korrelationen, die sich bei Konstanthaltung einer Variablen ergeben. Dabei sind wieder im Innern der Dreiecke die totalen Korrelationen, außen die partiellen bei Konstanthaltung des gegenüberliegenden Wertes eingetragen. Die Zusammenhänge, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % gesichert sind, sind unterstrichen, Zusammenhänge mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit bis zu 5% unterpunktet. Man sieht, daß von den totalen Korrelationen die zwischen Reststickstoff und Erythroblasten, Reststickstoff und Hämoglobin, sowie Reststickstoff und Bicarbonat gesichert sind. Zwischen Bicarbonat und Erythroblasten ist der Korrelationskoeffizient als auffällig zu bezeichnen.

Und nun zu den partiellen Korrelationen : Zwischen Erythroblasten und Reststickstoff verbessert sich der Korrelationskoeffizient nach Konstanthaltung von Hämoglobin von -0,48 auf -0,53. Hält man aber Bicarbonat konstant, so ist zwischen Erythroblasten und Reststickstoff keine auffällige Korrelation mehr erkennbar. Zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bleiben die Beziehungen sowohl bei Konstanthaltung der Erythroblasten als auch des Bicarbonats weitgehend erhalten. Zwischen Erythroblasten und Bicarbonat bleiben die Beziehungen bei Konstanthal-

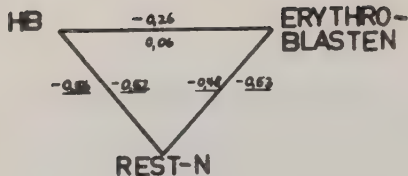
tung von Hämoglobin auffällig, verschwinden jedoch bei Konstanthaltung des Reststickstoffs.

Das Bestehenbleiben bzw. Stärkerwerden der partiellen Korrelationen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin bei Konstanthaltung der Erythroblasten und zwischen Reststickstoff und Erythroblasten bei Konstanthaltung des Hämoglobins, sowie das Fehlen einer Korrelation zwischen Erythroblasten und Hämoglobin, sprechen dafür, daß die Korrelationen zwischen Reststickstoff und Erythroblasten einerseits und Reststickstoff und Hämoglobin andererseits vollkommen unabhängig voneinander zustande kommen.

Bemerkenswert scheint mir auch die Feststellung, daß zwischen Hämoglobin und Erythroblasten bei Konstanthaltung des Reststickstoffs eine schwache negative Korrelation zustande kommt. Freilich ist der partielle Korrelationskoeffizient $-0,26$ mit $P \leq 0,15$ nicht mehr auffällig; jedoch zeigt sich daran die Tendenz, daß das Knochenmark eine Anämie mit einer Steigerung der Erythropoese beantwortet.

Wie sind nun die Verhältnisse, wenn man gleichzeitig zwei Variablen durch Konstanthaltung ausschaltet? Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Abbildung 28 veranschaulicht. Im Innern der Dreiecke sind die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung eines Wertes, des über dem Dreieck mit "Konstant . . ." bezeichneten, eingetragen. Es sind die gleichen, die in Abbildung 27 außen stehen. Außerhalb der Dreiecke stehen in Abbildung 28 die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung zweier Werte, des über dem Dreieck verzeichneten und des der entsprechenden Seite gegenüberliegenden.

Betrachtet man sich die Abbildung 28, so sieht man, daß die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff und zwischen Erythroblasten und Reststickstoff weitgehend erhalten bleiben. Auch dieser Befund spricht dafür, daß die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff einerseits und Erythroblasten und Reststickstoff andererseits voneinander unabhängig sind.



- 60 -

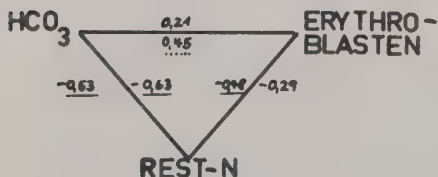
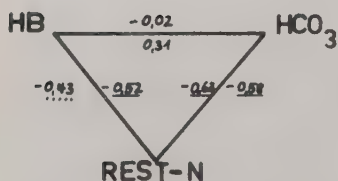
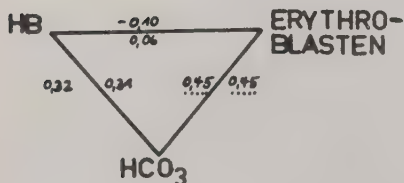
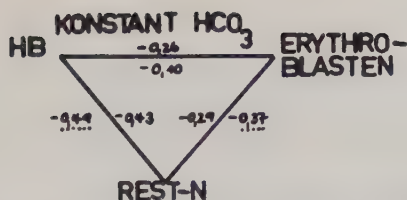


ABB.27

Für die totalen Korrelationen im Innern der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ $0,48$ $P_{0,05}$ $0,35$

Für die partiellen Korrelationen außerhalb der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ $0,49$ $P_{0,05}$ $0,36$

Im Inneren der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanthaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.



- 61 -

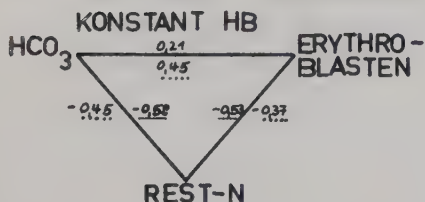
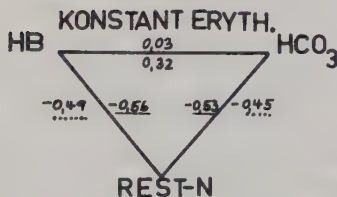
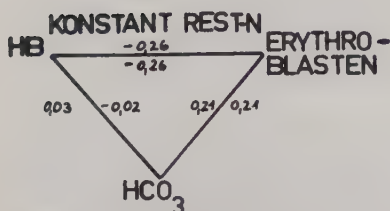


ABB. 28

Für die partiellen Korrelationen im Innern der Dreiecke

gilt : $P_{0,01}$ 0,49

$P_{0,05}$ 0,50

Für die partiellen Korrelationen außerhalb der Dreiecke

gilt : $P_{0,01}$ 0,50

$P_{0,05}$ 0,51

Im Innern der Dreiecke stehen die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung des über dem Dreieck verzeichneten Wertes. Außerhalb der Dreiecke stehen die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung zweier Werte, des über dem Dreieck verzeichneten und des der entsprechenden Seite gegenüberliegenden.

Zwischen Bicarbonat und Hämoglobin und Bicarbonat und Erythroblasten dagegen zeigen sich bei Konstanthaltung der beiden anderen Werte keine nennenswerten Korrelationen mehr.

Die schon beschriebene schwache negative Korrelation von $r = -0,26$ zwischen Erythroblasten und Hämoglobin, die bei Konstanthaltung des Reststickstoffs zum Vorschein kam, bleibt auch bei Konstanthaltung von Bicarbonat und Reststickstoff zusammen bestehen.

Zusammenfassend läßt sich als wichtigstes die Feststellung treffen, daß die Zusammenhänge zwischen Reststickstoff und Erythroblasten einerseits und Reststickstoff und Hämoglobin andererseits voneinander unabhängig zustande zu kommen scheinen. Nach diesen statistischen Berechnungen beeinflussen sie sich gegenseitig nicht und werden auch nur gering durch den Einfluß des Bicarbonats verändert. Aus diesen Korrelationen kann man also nicht aussagen, welche Beziehungen primärer Natur sind, die zwischen Reststickstoff und Erythroblasten oder die zwischen Reststickstoff und Hämoglobin. Es besteht die Möglichkeit, daß beide Korrelationen nur Scheinkorrelationen sind, was sich jedoch mit dieser Auswertungsform nicht klären läßt.

9c. Partielle Korrelationen zwischen Erythroblasten,
Hämoglobin, Reststickstoff und Eisen.

Bei nur insgesamt 14 Patienten war gleichzeitig mit der Sternalpunktion die Bestimmung des Eisenspiegels im Serum vorgenommen, so daß sich die Berechnungen leider auf diese kleine Anzahl beschränken müssen.

In Abbildung 29 sind die totalen Korrelationen und die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung einer Variablen dargestellt. Von den totalen Korrelationskoeffizienten ist nur der zwischen Eisen und Reststickstoff mit $r = 0,76$ und $P \{0,0025$ stark gesichert. Auch der Korrelationskoeffizient zwischen Eisen und Erythroblasten muß mit $r = 0,61$ und $P \{0,0125$ als gesichert angesehen werden.

Die Korrelationen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin einerseits und Reststickstoff und Erythroblasten andererseits verhalten sich, wenngleich die Beziehungen bei weitem nicht so eng sind, weitgehend wie die in Abbildung 27. D.h.: Bei Konstanthaltung von Hämoglobin verbessern sich die Beziehungen zwischen Erythroblasten und Reststickstoff, bei Konstanthaltung der Erythroblasten verbessert sich der Korrelationskoeffizient zwischen Reststickstoff und Hämoglobin.

Hält man das Eisen konstant, so fällt auf, daß der Korrelationskoeffizient zwischen Erythroblasten und Reststickstoff praktisch vollkommen verschwindet. Dagegen verbessert sich die Korrelation zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bei Konstanthaltung des Eisens von $r = -0,35$ auf $r = -0,47$.

Zwischen Hämoglobin und Erythroblasten zeigt sich weder unter den totalen, noch unter den partiellen Korrelationskoeffizienten ein auffälliges Verhalten, ebenso wenig zwischen Hämoglobin und Eisen.

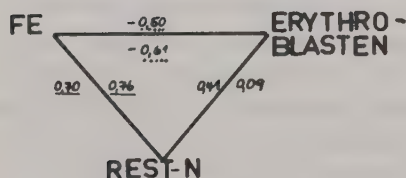
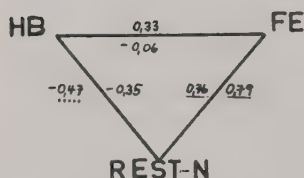
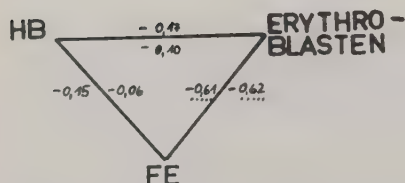
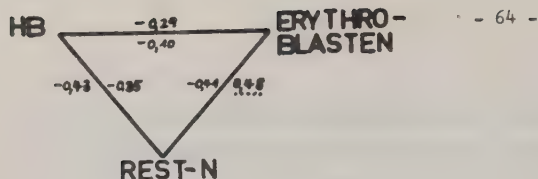


ABB. 29

Für die totalen Korrelationskoeffizienten im Innern der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ 0,62 $P_{0,05}$ 0,46

Für die partiellen Korrelationskoeffizienten außerhalb der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ 0,63 $P_{0,05}$ 0,48

Im Innern der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanthaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

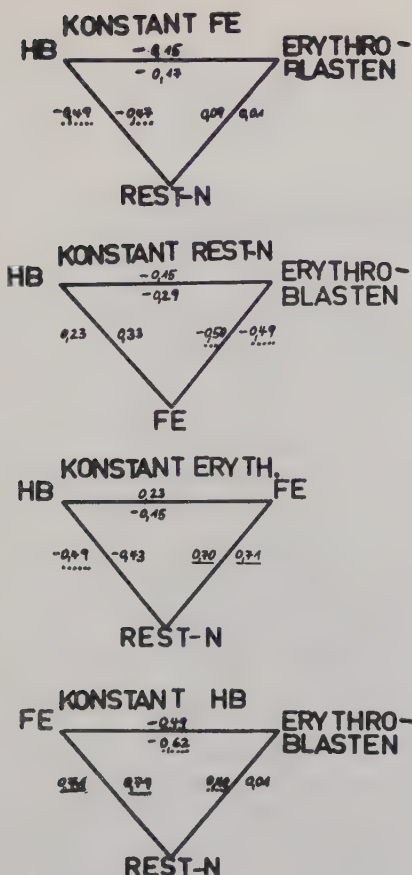


ABB. 30

Für die partiellen Korrelationskoeffizienten im Innern der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ 0,63 $P_{0,05}$ 0,48

Für die partiellen Korrelationskoeffizienten außerhalb der Dreiecke gilt : $P_{0,01}$ 0,65 $P_{0,05}$ 0,50

Im Innern der Dreiecke stehen die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung des über dem Dreieck verzeichneten Wertes. Außerhalb der Dreiecke stehen die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung zweier Werte, des über dem Dreieck verzeichneten und des der entsprechenden Seite gegenüberliegenden.

Zwischen Erythroblasten und Eisen bleibt sowohl bei Konstanthaltung des Hämoglobins, als auch bei Konstanthaltung des Reststickstoffs, die Korrelation weitgehend erhalten. Am bemerkenswertesten ist, daß zwischen Eisen und Reststickstoff genau wie der totale Korrelationskoeffizient auch die beiden partiellen stark gesichert sind.

Die partiellen Korrelationen bei Konstanthaltung zweier Variablen sind in Abbildung 30 dargestellt. Zwischen Erythroblasten und Reststickstoff zeigen sich auch hier keine Beziehungen mehr.

Als gesicherte Beziehung bleibt die positive Korrelation zwischen Eisen und Reststickstoff erhalten. Aber auch zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bleibt bei gemeinsamer Konstanthaltung von Erythroblasten und Eisen der Korrelationskoeffizient in der gleichen Größenordnung erhalten, wie bei alleiniger Konstanthaltung von Eisen. Auch zwischen Erythroblasten und Eisen bleibt der negative Korrelationskoeffizient bei gemeinsamer Konstanthaltung von Reststickstoff und Hämoglobin weitgehend erhalten.

Zusammenfassend lassen sich folgende Feststellungen treffen: Bei Konstanthaltung des Eisens geht die Korrelation zwischen Reststickstoff und Erythroblasten vollkommen verloren, so daß man daraus schließen muß, daß es sich hierbei um eine Scheinkorrelation gehandelt hat, die vor allen Dingen durch Vermittlung des Eisens zustande kam. Zwischen Reststickstoff und Eisen besteht eine gesicherte positive Korrelation, die sich weder durch Ausschaltung von Hämoglobin noch durch Ausschaltung der Erythroblasten beeinflussen läßt. Auch zwischen Erythroblasten und Eisen bleibt die negative Korrelation von der Konstanthaltung der anderen beiden Werte unbeeinflusst, desgleichen zwischen Reststickstoff und Hämoglobin.

10. Zusammenhänge zwischen Reticulozyten und Hämoglobin, sowie zwischen Reticulozyten und Reststickstoff .

In Verbindung mit den Knochenmarksbefunden sind sicher auch die Zusammenhänge zwischen Reticulozyten einerseits und Reststickstoff sowie Hämoglobin andererseits von Interesse. In den Krankenblättern waren die Reticulozytenwerte in Promille angegeben. Zum Zwecke der Korrelationsberechnung wurden diese relativen Reticulozytenwerte durch Multiplikation mit der Erythrozytenzahl in Tausend in die absoluten Werte umgerechnet . Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die statistischen Befunde.

Tab. 11 :

1. Glomerulonephritiden N = 52

	M _{Retic.} ±s	M ±s	r	t	P
Retic. : Hb	25 326 ±23 643	69,67 ±17,44	0,04	0,30	: 0,40
Retic. : Rest-N	"	103,46 ± 72,79	0,06	0,40	: 0,35

2. Pyelonephritiden N= 43

Retic. : Hb	50 231 ±48 785	64,79 ±17,72	-0,21	1,37	: 0,10
Retic. : Rest-N	"	112,93 ± 85,10	0,03	0,20	: 0,45

3. Nephrosklerosen N= 11

Retic. : Hb	14 405 ±10 910	71,55 ± 8,80	-0,05	0,15	: 0,45
Retic. : Rest-N	"	94,73 ±31,16	0,39	1,26	: 0,10

In der Spalte M befindet sich der Mittelwert der Variablen, mit der die Reticulozyten gerade in Beziehung gesetzt sind. (Hämoglobin % oder Reststickstoff mg%)

Wie man in Tabelle 11 sieht, war bei keiner der drei Krankheitsgruppen ein Korrelation zwischen Reticulozyten und Hämoglobin oder Reticulozyten und Reststickstoff zu erheben.

Aus den Mittelwerter kann man entnehmen, daß bei ungefähr gleichem Anämisierungsgrad - 70% Hämoglobin bei den Glomerulonephritiden, 65% bei den Pyelonephritiden, wobei sich statistisch kein Unterschied erheben ließ - bei ersteren der mittlere Reticulozytenwert mit 25 000 an der unteren Grenze der Norm, bei den letzteren mit 50 000 an der oberen Grenze der Norm liegt. Der Unterschied der Mittelwerte für Reticulozyten bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden ist, nach dem t-Test geprüft, gesichert ($t = 3,25$; $P < 0,0025$). Bei den Nephrosklerosen ist, bei einem mittleren Hämoglobin-gehalt von 72%, der mittlere Reticulozytenwert mit 14 000 stark erniedrigt. Ein Vergleich mit den anderen beiden Gruppen wird wegen der geringen Fallzahl erschwert.

Tabelle 12 zeigt noch einmal deutlich das unterschiedliche Verhalten der Reticulozyten bei Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden: Bei ersteren waren in 65% der Untersuchungen die Reticulozytenwerte erniedrigt, bei letzteren nur in 35%. Eine deutliche Steigerung zeigte sich bei den Pyelonephritiden in 37%, bei den Glomerulonephritiden dagegen nur in 15%.

Diese Befunde zeigen, daß das Knochenmark bei den Pyelonephritiden besser auf den Anämiereiz mit der Ausschüttung jugendlicher roter Elemente reagiert, als bei den Glomerulonephritiden.

Tab.12 : Verteilung der Reticulozyten.

	Glomerulonephr. N = 52	Pyelonephritiden N = 43	Nephrosklerosen N = 11
<25 000	34 = 65%	15 = 35%	9
Normal	10 = 19%	12 = 28%	2
>50 000	8 = 15%	16 = 37%	

11. Der Färbeindex.

Aus dem Verhalten des Färbeindex bei einer Anämie können oft wichtige Schlüsse über deren Genese gezogen werden. So läßt eine hypochrome Anämie vermuten, daß die Hämoglobinsynthese stärker gestört ist als der Zellaufbau, während man in einer hyperchromen Anämie mehr den Ausdruck einer Störung der Zellsynthese sehen wird. Deshalb sind in der Tabelle 13 bei den vier Krankheitsgruppen die Mittelwerte für den Färbeindex bei fallenden Hämoglobinwerten zusammengestellt.

Aus der Tabelle 13 ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine Änderung des Färbeindex im Sinne einer hyperchromen oder hypochromen Anämie. Die Mittelwerte liegen sowohl bei normalem Hämoglobingehalt, als auch bei starker Anämie alle in einem Bereich, der allgemein als normal angesehen wird.

Tab. 13 : Färbeindex bei fallendem Hämoglobingehalt

Hb%	Glomerulo - nephritiden	Pyelo - nephritiden	Nephro - sklerosen	Nephrosen
90 - 100	0,98	0,98	0,97	0,94
80 - 89	0,94	0,92	0,97	0,94
70 - 79	0,96	0,96	0,94	0,94
60 - 69	0,98	0,98	0,94	0,96
50 - 59	0,94	1,00		1,06
50	0,98	0,96		

12a. Zusammenhänge zwischen Eisen und Reststickstoff,
sowie Eisen und Hämoglobin .

Bei 19 Fällen mit Glomerulonephritiden und 25 Fällen mit Pyelonephritiden wurde das Serumeisen in Beziehung gesetzt zum Reststickstoffspiegel einerseits und zum Hämoglobingehalt andererseits. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 14 zu entnehmen.

Man sieht, daß sowohl bei den Glomerulonephritiden als auch bei den Pyelonephritiden zwischen Reststickstoff und Eisen positive Korrelationen bestehen. Zwar scheinen bei den Pyelonephritiden mit $r=0,58$ und $P \{0,0025$ die Beziehungen etwas enger zu sein als bei den Glomerulonephritiden mit $r=0,41$ und

Tab. 14

I. Zusammenhänge zwischen Eisen ($\gamma\%$) und Reststickstoff (mg%).

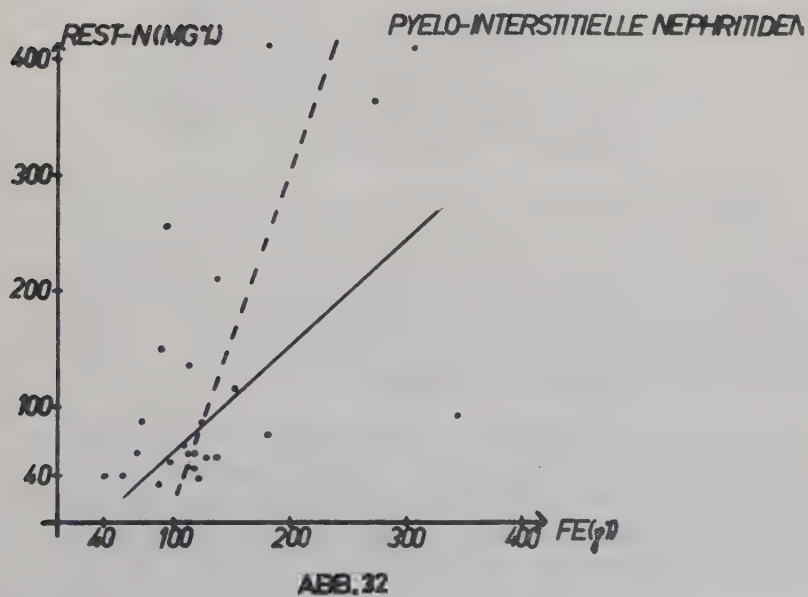
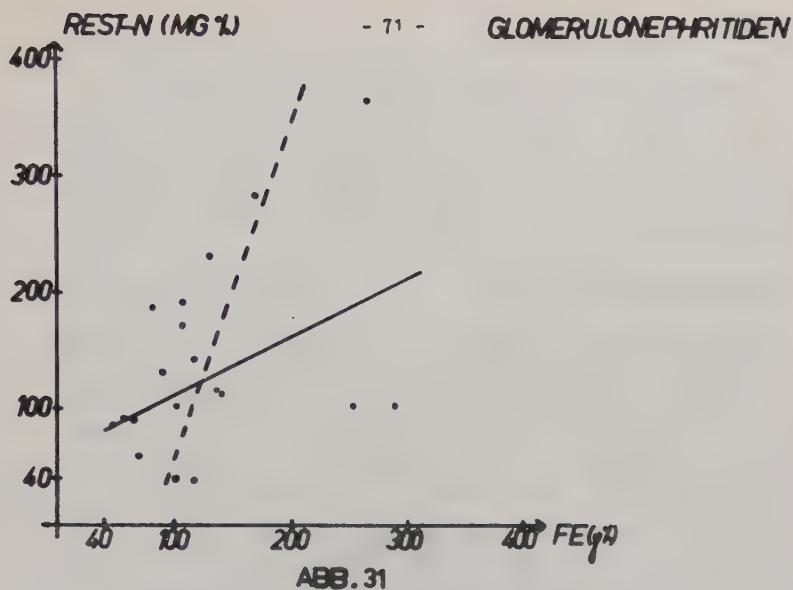
	N	M_{Fe} $\pm s$	M_{RestN} $\pm s$	r	t	P	X_R und Y_R
1.	19	126,94 $\pm 69,85$	139,57 $\pm 38,47$	0,41	1,83	$\{ 0,05$	$X_R = 0,34y + 79,76$ $Y_R = 0,49x + 61,87$
2.	25	135,04 $\pm 73,58$	119,92 $\pm 116,6$	0,58	3,39	$\{ 0,0025$	$X_R = 0,36y + 91,36$ $Y_R = 0,91x + 31,96$

II. Zusammenhänge zwischen Eisen ($\gamma\%$) und Hämoglobin (%)

	N	M_{Fe} $\pm s$	M_{Hb} $\pm s$	r	t	P
1.	19	126,94 $\pm 69,85$	64,21 $\pm 20,64$	0,17	0,71	$\{ 0,25$
2.	25	135,04 $\pm 73,58$	70,00 $\pm 13,00$	-0,36	1,87	$\{ 0,05$

1.=Glomerulonephritiden

2.=Pyelonephritiden



$P < 0,05$; jedoch zeigt sich bei der Prüfung der Korrelationskoeffizienten auf ihren Unterschied, daß diese nicht signifikant voneinander verschieden sind. Die Zusammenhänge zwischen Eisen und Reststickstoff sind in Abbildung 31 und 32 graphisch dargestellt. Darin ist Y_R als ausgezogene, X_R als gestrichelte Linie eingezeichnet. Aus ihrer Lage ist zu entnehmen, daß bei den Glomerulonephritiden die Streuung etwas größer ist als bei den Pyelonephritiden.

Zwischen Eisen und Hämoglobin sind die Zusammenhänge nicht so deutlich wie zwischen Eisen und Reststickstoff. Zwar besteht bei den Pyelonephritiden eine negative Korrelation, die mit $r=0,36$ und $P < 0,05$ noch auffällig ist; bei den Glomerulonephritiden dagegen sind keine Zusammenhänge mehr erkennbar. Die Mittelwerte für Eisen können als leicht erhöht oder an der oberen Grenze der Norm liegend bezeichnet werden. Auch für Reststickstoff und Hämoglobin sind die Mittelwerte - bei den Glomerulonephritiden stärker als bei den Pyelonephritiden - deutlich erhöht bzw. erniedrigt.

12b. Partielle Korrelationen zwischen Eisen, Reststickstoff und Hämoglobin.

Den sehr aufschlußreichen Korrelationen zwischen Erythroblasten, Eisen, Reststickstoff und Hämoglobin sollen nun die partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Eisen und Reststickstoff getrennt für Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden gegenübergestellt werden. In Abbildung 33 sind diese Verhältnisse anschaulich dargestellt.

Die totalen Korrelationen zwischen Reststickstoff und Eisen, sowie zwischen Hämoglobin und Eisen sind die gleichen wie die in Tabelle 13. Hinzu kommt der Korrelationskoeffizient zwischen Reststickstoff und Hämoglobin, der mit $r = -0,56$ bei beiden Gruppen gleich groß ist und mit $P < 0,01$ gesichert ist.

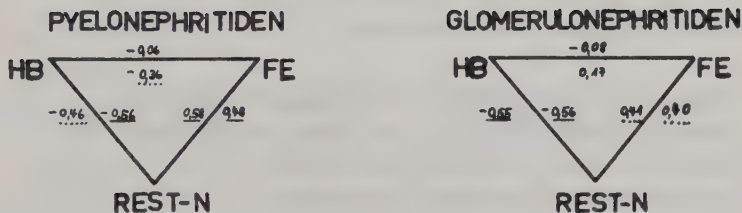


ABB. 33

Im Inneren der Dreiecke stehen die einfachen Korrelationskoeffizienten zwischen den Variablen, die die entsprechende Seite verbindet. Die äußeren Korrelationskoeffizienten sind die partiellen, bei Konstanthaltung der der entsprechenden Seite gegenüberliegenden Variablen. Gesicherte Korrelationen sind unterstrichen, auffällige unterpunktet.

Hält man Hämoglobin konstant, so bleiben die partiellen Korrelationskoeffizienten zwischen Eisen und Reststickstoff weitgehend erhalten. Ähnlich sind auch die Verhältnisse zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bei Konstanthaltung des Eisens: Bei den Glomerulonephritiden bleibt die negative Korrelation erhalten und ist mit $r = -0,55$ und $P < 0,01$ gesichert. Bei den Pyelonephritiden wird der negative Korrelationskoeffizient nur etwas schwächer.

Der bei den Pyelonephritiden auffällige Korrelationskoeffizient zwischen Hämoglobin und Eisen verschwindet bei Konstanthaltung des Reststickstoffs vollkommen, so daß er als Scheinkorrelation angesehen werden muß.

Zusammenfassend soll als wichtigstes Ergebnis der Berechnung der partiellen Korrelationen zwischen Eisen, Reststickstoff und Hämoglobin herausgestellt werden, daß zwischen Reststickstoff und Eisen die Beziehungen von der Konstanthaltung des Hämoglobins unbeeinflusst bleiben und daß sich das gleiche Verhalten auch zwischen Reststickstoff und Hämoglobin bei Konstanthaltung des Eisens zeigt.

13. Eisenmangelanämien .

Die Mittelwerte für Eisen in Tabelle 14 sollen nicht darüber hinweg täuschen, daß bei einigen Patienten eindeutige Eisen - mangelanämien bestanden. Die Befunde dieser Patienten sind in Tabelle 15 mitgeteilt. Bei Fall 1 bis 6 handelt es sich um chronische Pyelonephritiden, bei Fall 7 und 8 um chronische Glomerulonephritiden .

Tab. 15

Lfd.	Kranken- Nr	Al- ter M/F	RR	Hb%	Ery	FI	Fe (%) im Serum	RestN (mg%)	Harnbefund .	
1.	3577/61	60 F	110/ 60	66	4,25	0,79	41	64	Ew(+), viel Leuko , verz. Ery u. gran. Zyl., Bakt.	Phenolrot- aussch.: 1,2%
2.	3543/61	76 M	125/ 70	39	4,00	0,55	46	44	Ew: Spur mehrere Ery viel Leuko	
3.	3612/58	66 F	185/ 95	74	3,68	1,00	55	41	Mehrere Leu- ko	Phenol- rot:25%
4.	616/62	61 F	170/ 100	82	3,85	1,03	65	41	Sehr viel Leuk. Epith.+Rundepl. Bakterien	Phenol- rot:21%
5.	2194/60	26 F	130/ 70	74	4,10	0,88	20	24	Verz.Ery , mehr.Leuk.u. Epith.Ew (+)	Fe-Belast. I. 33,9 II. 254 III: 188
6.	3325/61	36 F	150/ 90	80	4,36	0,88	38	27	Ew:Spur verz.Leuk. und Ery	
7.	3310/58	71 F	145/ 90	64	4,17	0,77	55	76	Ew.2% verz.Leuko. und Ery	
8.	4904/61	61 M	180/ 130	49	2,45	0,97	57	91	Ew: 4,3% viele Ery: , Leuko: ,mehr. gran.Zyl, verz. hyaline Zyl.	

Man sieht, daß der Serumeisenspiegel durchweg stark erniedrigt ist und daß auch die Anämien zum Teil erheblich ausgeprägt sind. Ob es sich um reine Eisenmangelanämien handelt, oder um Eisenmangelanämien im Sinne von Infektanämien oder gar um Mischformen beider Anämiearten, mag dahingestellt bleiben. Die Fälle jedoch, bei denen der Farbeindex normal ist, müssen als verdächtig auf eine Infektanämie gelten, da diese in der Regel normochromen Charakter trägt, während die reine Eisenmangelanämie von hypochromem Charakter ist. (55)

Bei Fall Nr. 5 war ein oraler Eisenbelastungsversuch durchgeführt. Man sieht, daß ein recht guter Eisensog besteht, so daß in diesem Fall, bei welchem außerdem der Farbeindex erniedrigt ist, die bestehende Anämie allein auf den Eisenmangel zurückgeführt werden kann, ohne die Entzündung dafür verantwortlich machen zu müssen.

Als auffällig muß herausgestellt werden, daß die Reststickstoffwerte, wenn überhaupt, dann nur mäßig erhöht sind. Ein Eisenmangel bei einem stärker erhöhten Reststickstoffspiegel wurde nie gesehen. Offensichtlich spielt bei den Pyelonephritiden der Eisenmangel eine größere Rolle als bei den Glomerulonephritiden.

Diese Fälle, bei denen die Anämie eindeutig auf einen Eisenmangel zurückzuführen war, wurden bei den Korrelationsberechnungen in Tab. 15 ausgeschlossen.

Nach diesen Befunden scheint ein Eisenmangel für das Zustandekommen einer Anämie bei Nierenkrankheiten nur bei relativ niedrigen Reststickstoffwerten eine Rolle zu spielen.

Die Eingliederung dieser Fälle in eine eigene Gruppe und ihr Ausschluß aus den Korrelationsberechnungen ist deshalb berechtigt, weil die Anämie in all diesen Fällen nur ganz vorübergehender Art war und durch die Verabreichung von Eisenpräparaten beseitigt werden konnte. Im Gegensatz hierzu sprechen ja echte nephrogene Anämien nicht auf die therapeutische Gabe von Eisen an, wie schon in der Einleitung dargestellt wurde.

III. Diskussion .

Beziehungen zwischen der Höhe des R e s t s t i c k s t o f f s und dem Grad der Anämie wurden von einer ganzen Reihe von Autoren beschrieben. (6,11,22,23,93,84,85,101,15). Exakte statistische Auswertungen liegen jedoch nur vereinzelt vor, so daß sich der Vergleich der eigenen statistischen Erhebungen auf diese wenigen beschränken muß. Vogel (101) fand bei 64 Fällen mit chronischen Nephritiden zwischen Reststickstoff und Hämoglobin einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,68$. Er liegt somit ungefähr in der gleichen Größenordnung wie in meinen eigenen Untersuchungen. Jedoch wird ein Vergleich dadurch erschwert, daß Vogel keine Trennung des Krankengutes in verschiedene Krankheitsgruppen vorgenommen hat. Bock und Mitarbeiter (15) errechneten zwischen Hämoglobin und Reststickstoff bei den Glomerulonephritiden einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,55$, bei den Pyelonephritiden hingegen nur einen solchen von $r = -0,29$. Demgegenüber fällt auf, daß in meinen eigenen Untersuchungen nicht nur bei den Pyelonephritiden und Glomerulonephritiden der Korrelationskoeffizient zwischen Reststickstoff und Hämoglobin in der gleichen Größenordnung liegt, sondern daß sogar die Nephrosklerosen und Nephrosen damit übereinstimmen. Das gleiche Verhalten läßt sich auch erheben, wenn man, wie es statistisch exakt ist, zur Korrelationsberechnung nur die Aufnahmewerte verwendet.

Der Korrelationskoeffizient, den Bock, Nieth und Solth (15) bei den Glomerulonephritiden erhoben ($r = -0,55$), entspricht wohl ungefähr meinem eigenen ($r = -0,66$). Man muß nämlich berücksichtigen, daß ich mit dem Logarithmus der Reststickstoffwerte arbeitete. Dadurch wird eine stärker geradlinige Regression erreicht, wodurch sich der Korrelationskoeffizient etwas verbessert.

Die engsten Beziehungen fanden Bock und Mitarbeiter (15) zwischen Kreatinin und Hämoglobin, weniger eng, aber enger als zwischen Reststickstoff und Hämoglobin, waren die Beziehungen zwischen Harnstoff und Hämoglobin, am geringsten zwischen Residualstickstoff und Hämoglobin. Auf Grund eigener Untersuchungen kann zu den Beziehungen zwischen diesen Retentionswerten und Hämoglobin nicht Stellung genommen werden.

Bei Bock, Nieth und Solth (15) beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen Harnsäure und Hämoglobin bei den Glomerulonephritiden $-0,31$, bei den Pyelonephritiden nur $-0,17$. Auch hierbei weichen die eigenen Untersuchungen, besonders bei den Pyelonephritiden erheblich ab, bei denen - allerdings nur bei 16 Fällen - der Korrelationskoeffizient $r = -0,73$ erheblich oberhalb eines Zufallbefundes liegt. Bei den Glomerulonephritiden liegt er mit $r = -0,26$ ungefähr in der gleichen Größenordnung wie bei Bock und Mitarbeitern, ist aber bei den Nephrosklerosen mit $r = -0,51$ wesentlich stärker.

Mit den partiellen Korrelationen zwischen Reststickstoff minus Harnsäure, Hämoglobin und Harnsäure, kann nicht eindeutig nachgewiesen werden, daß die Korrelation zwischen Harnsäure und Hämoglobin nur eine Scheinkorrelation ist. Im Gegenteil, es scheint, als ob die Harnsäure, oder eine andere Substanz, deren Konzentration der der Harnsäure parallel geht, zumindestens bei den Pyelonephritiden einen gewissen Einfluß auf den Hämoglobingehalt hat.

Als letzter Retentionswert bleiben noch die Xanthoproteine. Diese Substanzen, die hauptsächlich Phenoldehydrate darstellen, wurden vor allen Dingen von Becher (7,8,9,10) als Kausalfaktor für die nephrogenen Anämien angeschuldigt. Vogel (101) errechnete zwischen Xanthoproteinen und Hämoglobin einen Korrelationskoeffizienten von $-0,65$. Bock, Nieth und Solth (15) bestimmten, da mit der Xanthoproteinreaktion nach Becher auch unspezifische Stoffe erfaßt werden, den Gesamtphenolgehalt des Blutes und fanden bei 37 Patienten einen Korrelationskoeffizienten von $-0,46$ zwischen Phenol und Hämoglobin. Nach Trennung des Krankengutes in Glomerulo- und Pyelonephritiden, ergab sich für erstere ein Korrelationskoeffizient von $-0,69$, für letztere ein solcher von $-0,66$. (Anmerkung des Verfassers: Beide Korrelationskoeffizienten lassen sich bis $N=13$ sichern!) In der eigenen Untersuchung, deren Werte von 25 Patienten - in der Mehrzahl, nämlich 18, Glomerulonephritiden - stammen, beträgt der Korrelationskoeffizient zwischen Xanthoproteinen und Hämoglobin $-0,71$ und ist hoch gesichert. Nach den partiellen Korrelationen

muß man schließen, daß - wenigstens rechnerisch - den Xanthopro - teinen sowohl zur Charakterisierung der Beziehungen zwischen dem Grad der Nierenläsion und dem Hämoglobingehalt, als auch als mög - lichem Anämisierungsfaktor größere Bedeutung zukommt, als dem Rest - stickstoff. Es ist interessant, daß bei Bock und Mitarbeitern (15) die Korrelationskoeffizienten zwischen Phenol und Hämoglobin erstens in der gleichen Größenordnung liegen wie in meinen eigenen Untersuchungen, zweitens bei Pyelonephritiden mit $r = -0,66$ und Glomerulonephritiden mit $r = -0,69$ die gleiche Größenordnung haben und drittens die Beziehungen zwischen Phenolen und Hämoglobin auch bei Bock enger sind als zwischen Kreatinin und Hämoglobin.

Mit den partiellen Korrelationen wird auch Vogels Meinung widerlegt, der es als absolut sicher ansieht, daß die Beziehungen der Xanthoproteine zum Hämoglobin nicht enger seien als die des Reststickstoffs zu diesem.

Dadurch könnte die Ansicht Bechers wieder an Bedeutung ge - winnen, obwohl Bock (13) daran Zweifel zur Geltung bringt, weil bei Lebercirrhosen ganz erhebliche Phenolkörperblutspiegel vor - kommen ohne entsprechende Anämisierung und bei Urämikern die Muttersubstanz der Phenole, das Phenylalanin nicht bevorzugt re - tiniert werde.

Vielleicht wäre es lohnend, diese Beziehungen noch einmal an einem größeren Krankengut zu überprüfen und gegebenenfalls durch Tierversuche eine Klärung dieser Frage anzustreben. In dieser Hin - sicht sind möglicherweise Versuche von Tönis und Brusic (99) von Bedeutung, die bei Versuchstieren Darmblindsäcke anlegten und da - mit ein Ansteigen der Darmfäulnisprodukte im Blut erreichten, wo - bei sich zugleich eine Anämie entwickelte. Nach Entfernen der Blindsäcke verschwand auch die Anämie wieder.

Interessant ist auch der Vergleich der Korrelationen zwischen B i c a r b o n a t und Hämoglobin bei Bock und Mitarbeitern (15) und im eigenen Fall. Bei jenen läßt sich - wider deren eigenen Erwartung - bei den Pyelonephritiden mit $r = 0,13$ keine Korrelation mehr erkennen, während bei den Glomerulonephritiden mit $r = 0,49$ eine solche deutlich zum Ausdruck kommt.

Im Falle der eigenen Untersuchungen liegen die Verhältnisse fast genau umgekehrt : Bei den Glomerulonephritiden kommt mit $r = 0,26$ bzw. $r = 0,36$ ein Zusammenhang zwischen Bicarbonat und Hämoglobin nur schwach zum Ausdruck, während bei den Pyelonephritiden mit $r = 0,63$ bzw. $r = 0,69$ die Beziehungen außerordentlich deutlich sind. Wie schon in dem entsprechenden Kapitel dargelegt, entspricht dieser Befund viel mehr den bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden unterschiedlichen pathologisch - anatomischen Gegebenheiten.

Was die P h e n o l r o t a u s s c h e i d u n g betrifft, so wurden auch hierbei unterschiedliche Befunde erhoben. Bock und Mitarbeiter (15) fanden zwischen Phenorotausscheidung und Hämoglobin bei den Glomerulonephritiden einen Korrelationskoeffizienten von 0,55, bei den Pyelonephritiden einen von 0,49. In den eigenen Untersuchungen beträgt er bei den Glomerulonephritiden 0,37, bei den Pyelonephritiden 0,48. Eigentlich hatte ich einen noch größeren Unterschied zwischen Glomerulo- und Pyelonephritiden erwartet, da die Phenolrotausscheidung unter anderem ja gerade von der Funktionstüchtigkeit der tubulären Epithelzellen abhängig ist (Moeller und Bedö, 77), die besonders bei den Pyelonephritiden und interstitiellen Nephritiden der Schädigung anheim fallen. Daß der Unterschied nicht so gewaltig ist, kommt wohl daher, daß einmal bei den Glomerulonephritiden natürlich sekundär auch die Tubuli geschädigt werden und daß zum anderen die Phenolrotausscheidung auch von der Durchblutungsgröße der Niere abhängig ist (77). Auf jeden Fall aber kann mit Hilfe der Phenolrotausscheidung eine gute Beziehung zwischen der tubulären Sekretion (77) und dem Hämoglobingehalt hergestellt werden. Nach den

partiellen Korrelationen zu urteilen, scheint die Funktion des tubulären Apparates keinen allzu großen Einfluß auf den Hämoglobinbestand zu haben.

In diesem Zusammenhang wäre noch zu erwähnen, daß unter den Clearancewerten die maximale tubuläre Sekretion (TmPAH) auch ein gutes Maß für die Funktion des Tubulusapparates darstellt. Wie man aus Tabelle 8 ersieht, ergibt auch sie - allerdings nur bei 8 Glomerulonephritiden - keinen Anhalt für einen stärkeren Einfluß des tubulären Systems auf den Hämoglobingehalt.

Da Untersuchungen betreffs Clearancewerten und Hämoglobin von anderen Autoren nicht vorliegen, wurde die Diskussion der eigenen Ergebnisse in dem betreffenden Abschnitt vorgenommen. (S.47f.)

Von 26 Patienten fand sich nur bei acht eine Verminderung der Erythroblasten im Knochenmark. Bei 14 wurden sie als normal befunden, bei vier als erhöht. Diese Ergebnisse stimmen so - mit weitgehend überein mit denen von Bock und Thedering (16), Bock, Nieth und Solth (15), Friederici und Fischer (38), sowie Callen und Limarzi (22). Der Mittelwert der Erythroblasten betrug bei einer Anämie von 61 % Hämoglobin, sowie einem Reststickstoffwert von 185 mg%, 27 Erythroblasten auf 100 Zellen der myeloischen Reihe inkl. Lymphozyten, ist also keineswegs erniedrigt. Bei den Patienten mit hypoplastischem Knochenmarksbefund lag der Reststickstoff - mit einer Ausnahme - teilweise weit über 250 mg%. Dieser Befund bestätigt die von Bock immer wieder betonte Ansicht, daß ein Erlöschen der Erythropoese eigentlich nur präfinal zur Geltung komme.

Im Gegensatz zu Bock, Nieth und Solth jedoch, die keine statistisch gesicherte Korrelation der Zahl der roten Vorstufen weder zu Kreatinin noch zu Harnstoff fanden, konnte ich eine mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 gesicherte negative Korrelation zwischen Reststickstoff und Erythroblasten erheben. Dieser Befund bleibt auch in den partiellen Korrelationen bei gleichzeitiger Konstanthaltung von Hämoglobin und Bicarbonat weitgehend erhalten.

Er läßt sich jedoch nicht mehr sichern bei den 14 Fällen, bei denen die Korrelationen zwischen Serumeisen und Erythroblasten berechnet wurden. Zwischen Erythroblasten und Hämoglobin konnten keinerlei Beziehungen eruiert werden. Lediglich zwischen Erythroblasten und Serumeisen besteht eine schwache, aber auf Grund der kleinen Fallzahl keineswegs gesicherte negative Korrelation.

Was die R e t i c u l o z y t e n betrifft, so konnten keine Korrelationen zwischen denselben einerseits und Erythroblasten, Hämoglobin sowie Reststickstoff andererseits erhoben werden. Wichtig erscheint mir jedoch ihr unterschiedliches mengenmäßiges Verhalten bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden. Bei den ersteren liegt der Reticulozytenwert an der unteren Grenze der Norm, bei den letzteren dagegen an der oberen Grenze der Norm. Wie aus der Tabelle 12 hervorgeht, waren bei den Glomerulonephritiden die Reticulozytenwerte bei 52 Untersuchungen in 65% erniedrigt, bei den Pyelonephritiden hingegen bei 43 Untersuchungen nur in 35%. Bei den Glomerulonephritiden waren sie nur in 15% deutlich erhöht, bei den Pyelonephritiden hingegen in 37%. Wegen der geringen Fallzahl erübrigt sich ein Vergleich mit den Nephrosklerosen. Diese Befunde weisen darauf hin, daß zwischen Pyelonephritiden und Glomerulonephritiden ein Unterschied im Anämisierungsmechanismus bestehen muß. Sie lassen vermuten, daß bei den Pyelonephritiden peripher der Hämolysemechanismus überwiegt und das Knochenmark noch weitgehend reaktionsfähig ist. Bei den Glomerulonephritiden dagegen scheint das Knochenmark den Anämisierungsreiz nicht so gut mit der Ausschüttung jugendlicher roter Elemente beantworten zu können. Vielleicht überwiegt bei ihnen die zentrale Schädigung des Knochenmarks, wie von einer Reihe von Autoren angenommen wird (5,78,31,69,80,21,29,60,84,85,101,95,43), oder es besteht eine Reifungshemmung, wie von anderen vorgebracht wird (72,33,45,65,3). Bock und Weyand (17) schlossen, da sie bei vermehrtem Blutumsatz nur kaum erhöhte Reticulozytenzahlen fanden und nur ältere vitalgranulierte Zellen, auf eine schnellere Alterung der Reticulozyten oder auf ihre verspätete Ausschwemmung aus dem Knochenmark.

Bock und Thedering (16) sahen ein Steigen der Reticulozytenwerte - bei chronischer Nephritis stärker als bei maligner Nephroangiosklerose - bei fallender Gesamttendenz der Hämoglobinwerte . Über erhöhte Reticulozytenzahlen berichteten auch Loeper und Perr-eau (71), sowie Anderegg (3) .

Meine eigenen Reticulozytenbefunde bestätigen, indirekt jedenfalls, Untersuchungsergebnisse von Friederici und Fischer (37) , die bei Untersuchungen über die Erythrozytenlebensdauer bei urä - mischen Zuständen nur bei den Pyelonephritiden eine deutlich ver - kürzte Überlebenszeit fanden.

Das Verhalten der F ä r b e i n d i c e s zeigt keine Besonderheiten. Sie liegen im Bereich der physiologischen Streuungs - breite, womit sich also aussagen läßt, daß die nephrogene Anämie normochromen Charakter trägt.

Wie die in 13 mitgeteilten Fälle zeigen, spielt auch bei unseren Patienten der E i s e n m a n g e l - evt. im Sinne einer Infektanämie - eine Rolle. Es fällt nun auf, daß es sich einerseits hauptsächlich um Patienten mit Pyelonephritiden handelt, und daß andererseits trotz zum Teil sehr starker Anämie die Retentionsprodukte nicht stark erhöht sind. Dieses Verhalten legt die Vermutung nahe, daß Anämien bei starker Reststick - stoffretention meistens nicht durch einen Eisenmangel bzw. eine Infektanämie bedingt sind. Wie die Mittelwerte für das Serum - eisen bei Bock, Nieth und Solth (15) zeigen, spielt auch in ihren Fällen der Eisenmangel bei den Pyelonephritiden eine grö - ßere Rolle als bei den Glomerulonephritiden. Da von mir die mitgeteilten Fälle, bei denen die Anämie eindeutig auf einen Eisenmangel zurückzuführen war, aus der Korrelationsberechnung ausgeschlossen wurden, können die Mittelwerte aus Tab. 14 nicht direkt mit denen von Bock und Mitarbeitern verglichen werden

Bock, Nieth und Solth (15) konnten keine Korrelation zwischen Serumeisen und Hämoglobin oder Kreatinin erheben. Kaye (61) fand zwar zwischen Serumeisen und den Retentionswerten ebenfalls keine Beziehungen, zwischen Serumeisen und Hämoglobin dagegen einen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 gesicherten positiven Korrelationskoeffizienten $r = 0,517$. Dagegen die eigenen Befunde: Zwischen Reststickstoff und Eisen bestehen sowohl bei den Glomerulonephritiden als auch bei den Pyelonephritiden positive Korrelationen, die, wie aus Tabelle 14 hervorgeht, weitgehend gesichert sind und, wie aus den partiellen Korrelationen (Abb. 33) zu entnehmen ist, auch nach rechnerischer Ausschaltung des Einflusses des Hämoglobins erhalten bleiben. Zwischen Hämoglobin und Eisen besteht bei den Pyelonephritiden eine schwache negative Korrelation, die mit $r = -0,36$ und $F'_{0,05}$ auffällig ist. Bei den Glomerulonephritiden dagegen besteht zwischen Hämoglobin und Eisen keine Korrelation.

Wie Heilmeyer und Plötnner (52) experimentell gezeigt haben und Gasser (43) bei erworbenen hämolytischen Anämien beschreibt, steigt bei derartigen Zuständen das Serumeisen an. Dabei besteht sicher eine negative Korrelation zwischen Hämoglobin und Serumeisen. Dementsprechend müßte die schwache negative Korrelation, die sich bei den Pyelonephritiden zwischen Hämoglobin und Serumeisen findet, am ehesten der Ausdruck einer gewissen hämolytischen Komponenten sein. Auch dieser Befund unterstützt die Ergebnisse von Friederici und Fischer (37), die gerade nur bei den Pyelonephritiden eine deutliche Verkürzung der Lebenszeit der Erythrozyten fanden.

Es erscheint mir fraglich, ob die von vielen Autoren beschriebene Verkürzung der Lebenszeit der Erythrozyten bei Nephritiden etwas für diese Erkrankungen spezifisches ist. Denn Böttner und Schlegel (105) haben gezeigt, daß in den meisten Fällen mit inneren Krankheiten verschiedenster Ätiologie eine mehr oder weniger starke Verkürzung der Lebenszeit übertragener Erythrozyten erfolgt.

Wie aber ist die positive Korrelation zwischen Reststickstoff und Eisen zu erklären, die doch besagt, daß mit zunehmender Niereninsuffizienz das Serumeisen ansteigt? Besonders Büchmann und Stodtmeister (21) hielten die Tendenz des Ansteigens der Serumeisenwerte pathognomonisch für das Vorliegen einer echten aplastischen Anämie im Rahmen einer "essentiellen Knochenmarksinsuffizienz". Auch Bock und Thedering (16) fanden in Verbindung mit hypoplastischen Knochenmarksbefunden mehrmals "hochnormale bis eindeutig erhöhte Serumeisennüchternwerte", mit einer Schwankungsbreite zwischen 169 bis 240 gamma%.

In der Tat paßt zu dieser Ansicht gut die von mir erhobene negative Korrelation zwischen Erythroblasten und Eisen, in welcher sich doch ein Ansteigen des Serumeisenspiegels bei abfallender Erythroblastenzahl kund tut. Auch der negative Korrelationskoeffizient zwischen Reststickstoff und Erythroblasten würde diese Auffassung unterstützen, wenn er nicht bei Konstanthaltung des Eisens verloren ginge. Wenn man diesen Befund ernst nehmen will und ihn nicht aufgrund der kleinen Fallzahl als Zufallsbefund ansieht, so besagt er, daß sich die renale Insuffizienz gar nicht primär auf die Abnahme der Erythroblasten auswirkt, sondern auf den Anstieg des Serumeisens. Dies zeigt sich auch darin, daß bei Konstanthaltung der Erythroblasten der partielle Korrelationskoeffizient zwischen Reststickstoff und Eisen gänzlich erhalten bleibt. Die negative Korrelation zwischen Reststickstoff und Erythroblasten käme also erst sekundär über das Eisen zustande. Wenn es auch etwas vage erscheint, so läßt dennoch dieser Befund an eine Eisenverwertungsstörung denken. Kaye (61), sowie Kaye, Hill und Watanabe (62) untersuchten bei anämischen Nierenkranken den Eiseneinbau in die Erythrozyten mit Hilfe von radioaktivem Eisen und fanden ihn vermindert.

Man könnte auch vermuten, daß die Höhe des Serumeisenspiegels lediglich ein Indikator für den Grad der Abnahme der Erythroblasten ist und zur Auswertung besser faßbar ist als die Erythroblasten selbst. Bekanntlich ist ja die Bestandsaufnahme der Erythroblasten mit Schwierigkeiten verbunden und die Knochen -

markspunktion und ihre Auswertung mit einer erheblichen Fehlerbreite belastet. Wenn außerdem, wie von einigen Untersuchern vermutet wird, außer der Verminderung der Erythroblasten, in anderen Fällen auch eine Reifungsstörung eine Rolle spielt, so wären diese beiden Vorgänge statistisch gleichzeitig gar nicht faßbar. Vielleicht sind aber beide Zustände durch die Höhe des Serumeisenspiegels gemeinsam nachweisbar.

Aus den partiellen Korrelationen zwischen Eisen, Reststickstoff und Hämoglobin erhebt sich die Frage, ob außer dem Vorgang, der sich in der positiven Korrelation zwischen Reststickstoff und Eisen spiegelt, noch ein anderer Vorgang zur Geltung kommt, der sich in der negativen Korrelation zwischen Reststickstoff und Hämoglobin kund tut. Denn wollte man die negative Korrelation zwischen Hämoglobin und Reststickstoff auf den gleichen Vorgang zurückführen, der die Korrelation zwischen Reststickstoff und Eisen bedingt, so müßte bei Konstanzhaltung des Eisens der partielle Korrelationskoeffizient zwischen Hämoglobin und Reststickstoff verschwinden.

Leider war es nicht möglich in die partiellen Korrelationen zwischen Reststickstoff, Erythroblasten, Eisen und Hämoglobin auch noch die Xanthoproteine mit einzubeziehen. Vielleicht, so ist zu erwarten, hätte sich ein weiterer Hinweis ergeben, welche Rolle den Xanthoproteinen bei der Entstehung nephrogener Anämien zukommt.

Abschließend soll betont werden, daß es nicht statthaft ist, statistisch nachgewiesene Zusammenhänge ohne weiteres im kausalen Sinne zu deuten. Es muß die Möglichkeit erwogen werden, ob nicht alle errechneten Beziehungen nur mehr oder weniger gut den Grad der Niereninsuffizienz charakterisieren. Es muß weiterhin mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß andere Faktoren, die überhaupt nicht erfaßt sind, für die Anämie verantwortlich sind. Wenn diese, was zu erwarten ist, dem Grad der Niereninsuffizienz parallel gehen, so sind dadurch alle übrigen Zusammenhänge nur vorgetäuscht.

Die eigenen Befunde , sowie die Befunde anderer Untersucher zeigen, daß eine monokausale Deutung der nephrogenen Anämien auf erhebliche Schwierigkeiten stößt. Man muß annehmen, daß es sich bei der Pathogenese der nephrogenen Anämien um einen komplexen Vorgang handelt, der aber in wesentlichen Einzelheiten noch keineswegs als geklärt gelten kann. Offensichtlich wirken hierbei mannigfache Faktoren zusammen, die im Einzelfall variieren können, wodurch auch die zum Teil sich widersprechenden Untersuchungsergebnisse verschiedener Forscher bedingt sein können. Die eigenen Untersuchungen vermochten einige Beziehungen zwischen Erscheinungen der Niereninsuffizienz und dem Grad der Anämie aufzuzeigen, welche mit verschiedenen statistischen Methoden untermauert wurden und nach verschiedenen Gesichtspunkten beleuchtet wurden, so daß sie als ein Beitrag zur Aufklärung der nephrogenen Anämien gewertet werden können.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wird ein ausführlicher Überblick über die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen über die Pathogenese der nephrogenen Anämien gegeben.

Der zweite Teil der Arbeit enthält die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen. Aus den Krankengeschichten von 53 Patienten mit chronischen Glomerulonephritiden, 48 Patienten mit Pyelo- und interstitiellen Nephritiden, 12 Patienten mit Nephrosklerosen und 7 Patienten mit nephrotischem Syndrom bzw. Amyloidnieren, wurden statistische Untersuchungen über die Pathogenese bei nephrogenen Anämien vorgenommen.

Bei allen vier Krankheitsgruppen bestehen enge negative Korrelationen zwischen Hämoglobin und Reststickstoff. Die Korrelationskoeffizienten bewegen sich in der Größenordnung zwischen $r = -0,65$ und $r = -0,72$ und sind ohne Ausnahme hoch gesichert.

Zwischen Bicarbonat und Hämoglobin bestehen bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden gesicherte Korrelationen, nicht aber bei den Nephrosklerosen und Nephrosen. Bei den Pyelonephritiden erweist sich jedoch diese Korrelation mit $r = 0,69$ wesentlich enger als bei den Glomerulonephritiden mit $r = 0,36$. Aus der Berechnung der partiellen Korrelationen zwischen Hämoglobin, Reststickstoff und Bicarbonat läßt sich aussagen, daß die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Bicarbonat zumindest bei den Glomerulonephritiden nur Scheinkorrelationen sind, die dann, wenn der Reststickstoff konstant gehalten wird verschwinden.

Zwischen Harnsäure und Hämoglobin ist bei den Pyelonephritiden der negative Korrelationskoeffizient hoch gesichert, während sich bei den Glomerulonephritiden und Nephrosklerosen keine gesicherten Korrelationen erheben ließen.

Bei 25 Patienten konnten die Beziehungen zwischen Xanthoproteinen und Hämoglobin geprüft werden. Dabei erwies sich der Korrelationskoeffizient von $r = -0,71$ als hoch gesichert. Nach den Ergebnissen der partiellen Korrelationen erscheint es denkbar, daß die Korrelation zwischen Hämoglobin und Reststickstoff nur eine Scheinkorrelation ist, während die Beziehungen zwischen Hämoglobin und Xanthoproteinen primärer Natur sind.

Auch zwischen der Phenolrotausscheidung und Hämoglobin konnten Beziehungen ermittelt werden, die bei den Pyelonephritiden gesichert, bei

den Glomerulonephritiden nur auffällig waren. Nach den Ergebnissen der partiellen Korrelationen handelt es sich dabei aber nur um Scheinkorrelationen.

Bei den Glomerulonephritiden und Pyelonephritiden konnten zwischen den Clearancewerten und Hämoglobin keine Beziehungen ermittelt werden. Bei der Gruppe der nichtentzündlichen Nierenerkrankungen jedoch, zu der 4 Nephrosklerosen und 3 Nephrosen zusammengefaßt wurden, waren die Beziehungen zwischen Hämoglobin und der Inulinclearance mit $r = 0,50$ sowie zwischen Hämoglobin und der PAH-Clearance mit $r = 0,95$ hoch gesichert.

Von insgesamt 26 Patienten konnten die Ergebnisse der Sternalpunktion zur Auswertung herangezogen werden. Dabei zeigte sich, daß zwischen Erythroblasten und Reststickstoff eine gesicherte negative Korrelation besteht, zwischen Erythroblasten und Hämoglobin jedoch nicht. Zwischen Bicarbomat und Eisen einerseits, sowie den Erythroblasten andererseits waren die Beziehungen auffällig, zwischen Reticulocyten und Erythroblasten nicht nachweisbar. Aus den Berechnungen der partiellen Korrelationen ließen sich folgende Feststellungen treffen: Bei Konstanthaltung des Eisens geht die Korrelation zwischen Reststickstoff und Erythroblasten vollkommen verloren, so daß man daraus schließen muß, daß es sich um eine Scheinkorrelation gehandelt hat, die vor allen Dingen durch Vermittlung des Eisens zustande kam. Zwischen Reststickstoff und Eisen besteht eine gesicherte positive Korrelation, die sich weder durch die rechnerische Ausschaltung von Hämoglobin, noch der Erythroblasten beeinflussen läßt. Auch zwischen Erythroblasten und Eisen bleibt die negative Korrelation von der Konstanthaltung der beiden anderen Werte (Hämoglobin und Reststickstoff) unbeeinflusst.

Zwischen Reticulozyten einerseits und Hämoglobin und Reststickstoff andererseits war bei keiner Krankheitsgruppe eine Korrelation zu erheben. Jedoch zeigte die Verteilung der Reticulozyten, daß das Knochenmark bei den Pyelonephritiden besser auf den Anämiereiz mit der Ausschüttung jugendlicher roter Elemente reagiert, als bei den Glomerulonephritiden.

Die Mittelwerte der Färbeindizes lagen auch bei starker Anämie alle in einem Bereich, der allgemein als normal angesehen wird.

Zwischen Hämoglobin, Eisen und Reststickstoff waren die Beziehungen dergestalt, daß sowohl bei den Pyelonephritiden als auch bei den Glomerulonephritiden die gesicherten positiven Korrelationen zwischen Eisen

und Reststickstoff bei Konstanthaltung von Hämoglobin weitgehend erhalten blieben. Aber auch die zwischen Reststickstoff und Hämoglobin bestehenden negativen Korrelationen blieben von der Konstanthaltung des Eisens weitgehend unbeeinflusst.

Ein Eisenmangel konnte nur bei 8 Patienten festgestellt werden. Bei diesen Patienten bestand jedoch noch keine stark ausgeprägte Urämie, sondern der Reststickstoff lag durchweg unter 60mg%.

Im dritten Teil der Arbeit werden die eigenen Ergebnisse mit den Untersuchungen anderer Autoren verglichen und kritisch diskutiert. Insbesondere wird dargelegt, daß es auf Grund der eigenen Befunde möglich erscheint, daß bei der Pathogenese der nephrogenen Anämien eine Störung der Eisenverwertung mit im Spiele ist.

Literaturverzeichnis.

1. Alexeieff, G.: Sang 11 (1937) 972
2. Ambard : zit. n. Loeper, M. und P. Perreau
3. Anderegg, Ph.: Helv. med. Acta, Ser. A, 13, 1946, 3
4. Antognetti : zit. n. Loeper und Perreau
5. Arinkin, J.: Fol. haemat. 38 (1929) 233
6. Aubertin, Ch. et Yacoel : Presse med. Paris 28 (1920) 461
7. Becher, E.: Dtsch. med. Wschr. 44 (1919) 360
8. " : Münch. med. Wschr. 83 (1926) 1561
9. " : 87 (1930) 1657
10. " : Nierenkrankheiten Bd. I Jena 1944, S. 127
11. Berg, B. N.: Amer. J. med. Sc. 164 (1922) 88
12. Binet : zit. n. Loeper und Perreau
- 12a. Blum : " " " 2
13. Bock, H. E.: Med. Welt 1 (1963) 1
14. " , Böttner, H. und B. Schlegel : Ztschr. ges. exp. Med. 118 (1952) 459
15. " , Nieth, H. und K. Solth: Dtsch. med. Wschr. 12 (1962) 573
16. " und F. Thederling : Dtsch. Arch. klin. Med. 199 (1952) 130
17. " und L. Weyand : Dtsch. Arch. Klin. Med. 184 (1933) 369
18. Bright, R. : Guy's Hospital Reports, London 1836, S. 345
19. Brown, G. E. und L. G. Rowntree : Arch. int. Med. 35 (1925) 129 und
41 (1928) 44
20. Brown, G. E. und Roth, A.: Arch. int. Med. (am) 30 (1922) 817
21. Büchmann, P. und R. Stodtmeister: Dtsch. Arch. klin. Med. 190 (1943) 487
22. Callen, I. R. und Limarzi, L.: Am. J. clin. Path. 20 (1950) 3
23. " und I. H. Lueth: J. Labor. clin. Med. 32 (1957) 1429
24. Carnot, P. und C. Deflandre: Comp. rend. Acad. Sci. 143 (1906) 384
25. Ceconi, E. : Clin. med. ital. 44 (1905) 15
26. Chaplin, H. jun. und P. L. Mollison: Clinical Science 12 (1953) 351
27. van Creveld, S. : zit. bei Volhard (102)
28. Desforges, J. F. und J. P. Dawson: Arch. int. Med. 101 (1958) 326
29. v. Dittrich, P. und H. Sartorius : Klin. Wschr. 38 (1960) 543
30. Erslev, A. J.: Arch. int. Med. 101 (1958) 407
31. Faarup, Ch. und Soeborg, O.: Fol. haemat. (Lpz) 67 (1943) 152

32. Fishberg, A.M.: Hypertension und Nephritis ,Philadelphia 1930, S.29
33. Fieschi, A.: Haemat. (It.) 161
34. Filo, E. Fol. haemat. 57, 1937, 39
35. Fleischhacker, H.: In Hdb. ges. Haemat., hrs. v. Heilmeyer und Hittmair
München Berlin 1960, Bd. III, S. 324
36. Frey, W. und Suter, F.: In Hdb. Inn. Med. Bd. 8, Berlin, Göttingen, Heidelberg
1951, 4. Aufl., S. 818
37. Friederici, L. und J. Fischer: Verh. 8. Kongr. Europ. Ges. Hämat.
Wien 1961, S. 283
38. Friederici, L. und J. Fischer: Verh. 7. Kongr. Dtsch. Hämat. Ges.
Wiesbaden 1962, S. 80
39. Friederici, L. und J. Fischer : Med. Welt 1962, 2504
40. Gallagher, N. J., McCarthy, J. M., Hart, K. T. and R. D. Lange : Blood 14 (1959) 662
41. Gallagher, N. J., McCarthy, J. M. and R. d. Lange: Ann. int. Med 52 (1960) 1201
42. " " " : J. Lab. clin. Med. 57 (1961) 281
43. Gasser, C. : In Hdb. ges. Haemat., hrs. v. Heilmeyer und Hittmair
München - Berlin 1960 , Bd. 3, T. 1, S. 298
44. Gasser, C. : Zitiert bei Bock, H. E. (13)
45. Giaccherio, R. und C. Belletti: Ref. Kongr. Zbl. inn. Med. 108 (1941) 237
46. Gormsen, J. und Gjørup, A.: Dan. Med. Bull. 2 (1955) 195
47. Grawitz : Zit. n. Faarup und Soeborg (31)
48. Griva, L. und Asinelli : Arch. Sci. med. 56 (1932) 763
49. Gurney, C. W., Wackmann, N. und E. Filmanowicz: Blood 17 (1961) 531
50. Harris, E. J. und J. G. Gibson: J. clin. Invest. 18 (1939) 527
51. Heilmeyer, L. : Dtsch. Arch. klin. Med. 172 (1932) 341
52. " und K. Plötnner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
Jena 1937, S. 57
53. " : Erg. Inn. Med. 55, 1938, 320
54. " , W. Keiderling und F. Wöhler: Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1965
55. " : In Hdb. ges. Hämat. hrs. v. Heilmeyer und Hittmair
München - Berlin 1960 Bd. 3, T. 1, S. 342
56. " und H. Begemann: Hdb. Inn. Med., Berlin, Göttingen, Heidelberg
1952, 4. Aufl., Bd. 2, S. 232
57. Herrald, F. und M. Pijoan: Am. J. clin. Path. 7, 1937, 404
58. Hoffmann : Inaug. Diss., Berlin 1933
zit. n. Bock und Weyand (17)

59. Hunter, F.T.: J.industr.Hyg.Toxicol. 21 (1939) 331
- 59a. Jacobson, L.O., Goldwasser, E., Fried, W. and L. Plzak: Nature (London) 179, 1957, 633
60. Joske, R.A., McAlister, J.M. and T.A.J. Pranker: Clin.Sci. 15 (1956) 511
61. Kaye, M.: J.Lab.clin.Med. 52 (1958) 83
62. Kaye, M., Hill, J.A. and H. Watanabe: J.Lab.clin.Med. 52 (1958) 83
63. Keith, Rowntree and Geaghty: Arch.int.Med. 16 (1915) 547
64. Keller, H.M.: Schweiz.med.Wschr. 90 (1960) 1213
65. Kienle, F.: Sternalpunktion in der Diagnostik. Lpz. 1943, S. 153
66. Labbé, M. et Lortat, J.: Bull.Soc.anat. 1903, 553
67. Labbé, M. et Salomon: Soc.med.des Hôp. 1904, 83
68. Lachnit, V.: Wien.klin.Wschr. 1940, 1049
69. Leitner, St.: Die intravitale Knochenmarksuntersuchung, Basel 1945, S. 9
70. Litzner, St.: Therapie der Gegenwart 82 (1941) 298
71. Loeper, M. et P. Perreau: Sang, 13 (1939) 113
72. Löwinger, S.: Fol.haemat. 59 (1938) 222
73. Lüdin, H.: Praxis (Schweiz) 48 (1959) 841
74. Matthes, M.: Lehrbuch der Differentialdiagnose inn.Krkh., Berlin 1929, 6. Aufl., S. 644
75. Michelazzi, A.M. und E. da Renzi: Fol.med.(It.) 23 (1937) 1097
76. Misske, B. und Otto, W.: Fol.haemat.(Lpz.) 55 (1936) 182
77. Moeller, J. und A. Bedö: Ärztl.Wschr. 7 (1952) 1125
78. Naegeli, O.: Blutkrkh. und Blutdiagnostik, Berlin 1931, 5. Aufl., S. 206
79. Naets, J.P., Braumann, H. and M. Kraytman: Acta haemat. 24 (1960) 169
- 79a. Naets, J.P.: Exper. 14 (1958) 74
- 79b. Naets, J.P.: J.clin.Invest. 39 (1960) 102
80. Noll, B.: Gi.clin.med. 20 (1939) 1023
81. Nonnenbruch, E.: Arch.exper.Path. 91 (1921) 21
82. Nordenson, N.G.: Fol.haemat. 59 (1938) 1
83. Nylander, G.: Acta med.Scand., Suppl. 59 zu 85, (1935) 1
84. Oppenheim, M., Moratti, F. und J. Angarano: Riv.med.Bologna 1 (1955) 503
85. Pardelli, G. und I. Bonechi: Gi.clin.med. 40 (1959) 1852
86. Paschkis, K.: Erg.inn.Med. 45 (1933) 682
87. Quincke, H.: Dtsch.Arch.klin.Med. 74 (1902) 448
88. Quincke, H. und Hochhaus, K.: Arch.exper.Path. 37 (1900) 896
89. Rath, Ch.E. and C.A. Finch: J.clin.Invest. 281 (1949) 79

90. Reimer, E.E. und K. Stattmann: Wien.klin.Wschr. 71 (1959) 83
91. Richet, G., Ardaillou, R. et Y. Najeau: Bull.Mém.Soc.med.Hôp.Paris, Ser.4
76 (1960) 599
92. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttg. 1949, 2. Aufl., S. 75
93. Scarlett, E.P.: Am.J.med.Sci. 178 (1929) 215
94. Schlegel, B. und H. Böttner: Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 58 (1952) 732
95. Schulten, H.: Differentialdiagnose und Therapie der Anämien, Stuttg. 1962
5. Aufl., S. 182
96. Steinbeck, A.W.: Clin.Sci. 12 (1953) 327
97. Stauß, H.: Die Nephritiden. Berlin und Wien 1926, S. 115
98. Tarejew, E.: Arch.mal.coeur, 24 (1931) 627
99. Tönis und Bruns: zit.n.Bock und Weyand (17)
100. Trocmé: zit.n.Loepfer und Perreau (71)
101. Vogel, K.H.: Med.Welt 1957, 110
102. Volhard, F.: Nierenerkrankungen. Berlin 1918, S. 245
103. " : Hdb.inn.Med.Bd.6, Berlin 1931, 2. Aufl., S. 773
104. Vidal, F. Abrami, P. et M. Brulé: Bull.Mém.Soc.med.Hôp.Paris, 1907, 1427
105. Böttner, H. und B. Schlegel: in Hdb.ges.Hämat., hrsg.v.Heilmeyer und Hirt
mair, München - Berlin 1960 Bd.2, T.2, S. 315

Lebenslauf

Am 1. März 1939 wurde ich, Albrecht Rudolf Schäfer als drittes Kind des Schlossers Eugen Schäfer und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Schneider zu Enkenbach (Pfalz) geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Enkenbach und besuchte daselbst vom Herbst 1945 bis zum 18. April 1950 die Volksschule. Dann trat ich ins Staatliche Alt-sprachliche Gymnasium zu Kaiserslautern ein, wo ich am 17. Februar 1959 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1959 begann ich an der Johannes Gutenberg - Universität Mainz mein Studium der Medizin und bestand an der gleichen Universität am 7. März 1960 die naturwissen-schaftliche Vorprüfung und am 19. Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung. Zur Zeit stehe ich im Staatsexamen, welches ich bis Ende Januar 1965 beendet haben werde.

Mainz, 23. November 1964

Es ist mir ein Anliegen Herrn Professor Dr. Friederici für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine Unterstützung bei ihrer Durchführung zu danken.

Albrecht Schäfer

Mainz

Boppstr. 20

